

PRODUITS COSMETIQUES DE PROTECTION SOLAIRE

Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire

Janvier 2006

Par décision n°2003-29 en date du 12 mai 2003, Il a été créé auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, un groupe de travail sur les produits de protection solaire.

Ce groupe a été chargé de préciser :

- Les bénéfices des produits de protection solaire procurés au consommateur ainsi que les mécanismes et les conditions d'obtention de ces bénéfices.
- L'état des connaissances sur l'efficacité des filtres solaires, en particulier, à l'égard
  - des ultraviolets B (UVB),
  - des ultraviolets A (UVA).
- L'état des connaissances sur les indices de protection solaire et les méthodes permettant d'évaluer ces indices.
- Les mentions à porter sur l'étiquetage des produits, permettant d'indiquer le niveau de protection apporté par les produits de protection solaire et d'informer au mieux les consommateurs.

<u>Ont participé à l'élaboration de ce document les intervenants externes suivants :</u>

Madame le Dr. S. BASTUJI-GARIN, Monsieur le Pr JC. BEANI, Monsieur AJ. BRIN, Monsieur le Pr. J. CADET, Madame MF. CORRE Monsieur JH. FRELON Monsieur le Pr. J.J. GROB , Monsieur le Dr. M. JEANMOUGIN , Madame G. LANDRY Madame M.C. MARTINI-MOREL, Monsieur le Pr L. MEUNIER *(président du groupe de travail)*, Monsieur le Pr. J.P. MARTY, Monsieur le Pr J. REVUZ, Monsieur le Pr. J.P. REYNIER (*président de la commission de cosmétologie),* Monsieur le Pr. R. ROELANDS, Madame le Dr A. STOEBNER, Madame le Pr. L. VIAN.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.sante.fr**

SOMMAIRE

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.sante.fr**

I. INTRODUCTION

- Le rayonnement ultraviolet (UV) est partagé en trois domaines : l'UVC. de 200 à 280 nm, l'UVB de 280 à 315-320 nm et l'UVA de 315-320 à 400 nm, lui-même partagé en UVAI de 340 à 400 nm et UVA. II de 315-320 à 340 nm. Au niveau terrestre, l'homme n'est soumis qu'aux radiations de longueurs d'onde supérieures à 290 nm, les photons de longueurs d'onde plus courtes étant absorbés par les constituants des couches atmosphériques (ozone principalement).
  Les spectres d'action (spectre d'efficacité en fonction de la longueur d'onde) érythématogène et pigmentogène de l'UV montrent qu'il existe un rapport d'environ 10^3 àt 10^4 entre l'efficacité des UVB et celle des UVA. En terme d'effet biologique exprimé en dose érythémale minimale, il faut environ 1000 fois plus d'UVA que d'UVB solaire pour induire un erythème. Cependant, comme la quantité d'UVA solaire atteint quelques centaines de fois celle d'UVB solaire, la contribution de de l'UVA dans l'expression de l'érythème solaire peut être estimée à 10% à 20%

- La fraction de rayonnement ultraviolet absorbée par le tissu cutané crée des dommages dont les conséquences vont de l'apparition de l'érythème solaire, en passant par l'accélération du vieillissement cutané, la photoimmunosuppression induite, les photodermatoses, jusqu'à, dans les cas les plus graves, l'apparition de cancers cutanés (carcinomes et mélanomes). Les mécanismes de photocarcinogénèse sont différents pour les mélanomes et les carcinomes.

- Le nombre de cancers cutanés étant en forte augmentation ces 20 dernières années, la mise en place de campagnes s'est avérée nécessaire pour modifier les comportements des consommateurs par rapport à l'exposition solaire. En France, le Ministère français de la famille et des personnes handicapées et l'Institut National de prévention et d'Education pour la Santé (INPES) ont réalisé durant la période estivale 2003 une campagne de prévention et d'informations sur la base de 700 messages en accompagnement de la rubrique météorologique.

- La meilleure protection reste l'éviction solaire et la capacité de chacun à s'adapter en fonction des conditions d'ensoleillement. L'utilisation d'un produit de protection solaire pouvant assurer une protection efficace, en cas d'exposition solaire, ne représente qu'un élément de l'ensemble des moyens naturels et/ou artificiels capables de s'opposer aux dommages cutanés induits par les rayons UV solaires (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°2/Mars 2003).

- Des études comportementales (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°5/juillet 2003) montrent que si la population dispose d'une bonne connaissance des effets bénéfiques et néfastes de l'exposition solaire (Stoebner et coll., 2001)[1], elle a tendance à ne retenir que le message le moins restrictif (Dupuy et coll., 2005)[2].
  Les connaissances et les comportements des individus semblent déterminées par les critères suivants selon leur ordre d'importance décroissant : le sexe, l'âge, la région, le phototype, les antécédents personnels. Certains décalages entre connaissance et comportements sont observés : en effet, 90% de la population estime être consciente des risques liés à une exposition solaire, mais moins de 60% utilise des moyens de photoprotection.

  L'exposition solaire reste perçue comme un moment plaisant et ses effets tels que le bronzage, bénéfiques pour la santé, tout ceci ayant pour but d'octroyer un bénéfice social valorisant à chacun [2]. En conséquence, **actuellement, dans notre société les filtres solaires restent la protection la plus souvent choisie**.

  Concernant les photoprotecteurs externes, le niveau global des connaissances, selon l'étude comportementale réalisée par A. STOEBNER[1], est jugé insuffisant mais perfectible : 56 % des gens estiment qu'il n'existe pas de produit de protection solaire résistant à l'eau, 42 % pensent qu'ils sont tous identiques et 53% qu'ils permettent une exposition prolongée.

Les résultats d'une étude rétrospective épidémiologique concernant le comportement des utilisateurs par rapport aux produits solaires ont **permis de mettre en évidence les dysfonctionnements suivants** [2] **:**

- Quantité de produit réellement appliquée par le consommateur différente (de 3 à 4 fois moins), de celle utilisée pour le calcul de l'indice de protection (SPF, Sun Protection Factor),
- Propriétés galéniques du produit non prises en compte lors de l'application quantitative de produit,
- Répartition irrégulière de la quantité appliquée selon la partie du corps,
- Tendance des utilisateurs à surestimer la quantité de produit étalé par rapport à la réalité,
- Fréquence d'application insuffisante (généralement une fois par jour),
- Absence de corrélation entre le phototype et la quantité appliquée.

Cette étude épidémiologique n'a pas permis de démontrer que les produits d'indice de protection élevé (SPF) avaient pour conséquence d'augmenter l'exposition solaire. Quelle que soit la valeur du SPF, il s'avère que les consommateurs s'exposent de façon identique [2].
Cependant, les résultats des études comportementales tendent à montrer, de façon stable, que les consommateurs croient qu'un indice élevé permet de rester plus longtemps exposé ou entraîne une exposition plus longue (Autier et coll., 1999, Autier et coll., 2000) [14.(2) (3)].

- Ainsi, il convient de s'interroger sur le bénéfice réellement attendu des produits de protection solaire compte tenu des effets biologiques engendrés par les rayonnements solaires UV et de s'assurer de leur bénéfice réel et de leur efficacité.

II. EFFETS BIOLOGIQUES DU RAYONNEMENT ULTRAVIOLET (UV)

La notion de bénéfice attendu nécessite en premier lieu de retracer brièvement les dommages provoqués par les UV La nature des processus physico-chimiques qui sont à l'origine des modifications induites pas une exposition au rayonnement UV dépend de la longueur d'onde des photons incidents.

II.1. Erythème solaire

- L'érythème actinique est un phénomène précoce mais non immédiat qui apparaît chez tout individu exposé aux UV Son intensité est variable et dépend directement de la dose de rayonnement reçue (Bedane, 2001)[3].

Le déroulement de l'érythème est biphasique ; phénomènes immédiats, transitoires et phénomènes retardés avec un début entre 3 et 5 heures, effet maximal entre 12 et 24 heures et palissement après 72 heures.
La dose d'UV reçue est un paramètre important qui entraîne un érythème de courte durée pour une dose faible et un érythème plus rapide, plus intense et plus durable pour de fortes doses.
Le type d'UV administrés conditionne la réponse érythémale. L'efficacité érythémale des UVB est 1000 supérieure à celle des UVA. Pour une dose d'UVA administrée 100 fois supérieure à la dose d'UVB, la responsabilité dans l'apparition d'un érythème est respectivement de 85% à 90% pour les UVB et de 15% à 20% pour les UVA [3].

- Au niveau histologique, l'érythème UVB se déroule en deux temps :

Une phase immédiate ; elle est caractérisée par des modifications localisées aux vaisseaux dermiques et liées au relargage de substances vaso-actives induisant une vasodilatation des artérioles, des capillaires et des veinules.
La phase retardée se caractérise au niveau épidermique par la formation de cellules photodyskératosiques en apoptose ou « sunburn cells ». Il existe une relation logarithmique entre leur nombre, la rapidité d'apparition et l'intensité de la dose érythémale. Sur un plan immuno-pathologique, ces cellules ont les caractéristiques de cellules en apoptose. Il existe une fragmentation précoce de l'ADN, une condensation cytoplasmique donnant l'aspect de corps apoptosiques. L'analyse des cytokératines et des marqueurs de prolifération et de croissance cellulaire retrouve un niveau basal de différenciation.

- Au niveau histologique, l'érythème UVA, est caractérisé par des modifications épidermiques moins importantes que dans l'érythème UVB, limitées à une spongiose sans « sunburn cells ». Les modifications dermiques sont au premier plan, ce qui s'explique par le niveau plus profond de pénétration des UVA dans la peau.

II.2. Vieillissement cutané photo-induit (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°5/juillet 2003).

Le vieillissement cutané photo-induit, du à l'action des UVB et des UVA résulte d'une exposition solaire chronique et se traduit par un ensemble de modifications qui se surajoutent au vieillissement intrinsèque. Ces modifications regroupées sous le terme d'héliodermie comprennent notamment l'élastose actinique, l'hyperplasie épidermique, l'inflammation dermique et les atypies kératinocytaires.

II.3. Photo-immunosuppression [4]

Les rayons ultraviolets (UV), par des actions directes et indirectes, diminuent l'intensité des réactions immunitaires cutanées, (Beissert et coll., 1999)[4.(1)]. Chez l'animal, il existe un lien étroit entre la photo-immunosuppression (PIS) et la promotion des cancers de la peau (Berneburg et coll., 2000)[4.(2)]. Chez l'homme, il n'y a pas de preuve expérimentale permettant d'affirmer que les effets photo-immunologiques

sont impliqués dans le développement des cancers cutanés. Il existe toutefois des arguments cliniques en faveur du rôle de la PIS dans la promotion tumorale (Meunier et coll., 1998)[4.(12)].
Beaucoup d'études consacrées à la photo-immunologie ont été effectuées sur des modèles animaux en utilisant des sources lumineuses délivrant des UVB et parfois des quantités non négligeables d'UVC; peu de travaux ont été consacrés à l'action des UVA et rien n'est connu sur les éventuels effets des infrarouges et du visible.

Les UVB exercent sur les cellules de Langerhans des actions directes et indirectes: ils diminuent leur nombre en induisant leur migration et leur apoptose, ils modifient également leur capacité de présentation des antigènes aux lymphocytes T (Meunier L., 1999)[4.(9)].

L'exposition aux UV provoque également la libération de différentes molécules intervenant à des degrés divers dans la PIS: acide cis-urocanique, interleukine 10, TNFα, histamine, neuropeptides et prostaglandines. L'ADN est la principale cible cellulaire des UV mais ceux-ci peuvent également modifier des structures membranaires et/ou cytoplasmiques (récepteurs membranaires, signaux de transduction, facteurs de transcription, kinases…) (Meunier L., 1999) [4.(10)]., (Ravanat et coll., 2001)[4.(17)].

Les phases de sensibilisation et de révélation intervenant dans les réactions d'hypersensibilité de contact (HSC) sont affectées par les UV**. L'incapacité à sensibiliser un individu après plusieurs applications de l'haptène sur la peau irradiée définit le concept de tolérance cutanée photo-induite** (Meunier et coll., 1998)[4.(12)].

L'intensité des effets photo-immunologiques est alors fonction des doses d'UV délivrées et du caractère aigu ou chronique de l'irradiation. Les UV diminuent également l'intensité des réactions de révélation au cours des réactions d'HSC, cette propriété étant mise à profit pour le traitement des eczémas chroniques. En recherche clinique, il est plus facile d'explorer cette voie, chaque sujet connu pour être allergique par exemple au nickel, pouvant être alors son propre témoin. Les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) à des antigènes bactériens ou mycosiques sont également affectées par l'exposition aux UV et cette propriété a été utilisée dans des études récentes pour évaluer les capacités de protection de différents filtres solaires contre la PIS.
La tolérance cutanée et la promotion tumorale représentent les principaux effets à long terme de la PIS (Meunier et coll., 1998)[4.(12)].

II.4. Photogénotoxicité (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°4/avril 2003) [5]

L'altération de la structure chimique de l'ADN peut être à l'origine de l'apparition de mutations ou conduire à la mort cellulaire. Les principaux types de dommages induits par les composants UVB et UVA du rayonnement solaire dans l'ADN sont les coupures de la chaîne nucléotidique, des adduits covalents avec les protéines et des produits de modification des bases. La nature des processus physico-chimiques qui sont à l'origine des modifications induites pas une exposition au rayonnement UV dépend de la longueur d'onde des photons incidents .

La mesure des lésions de l'ADN par des méthodes telles que des méthodes immunologiques (utilisation d'anticorps mono ou polyclonaux dirigés contre un photodommage défini), des méthodes utilisant des enzymes de réparation (ADN *N*-glycosylases par exemple associées au test des comètes) ou des méthodes chromatographiques directes (en particulier la chromatographie liquide haute performance associée à une détection par spectrométrie de masse en mode tandem) (Douki et coll., 2000)[5 (2)] permettent d'apporter des éléments sur les mécanismes et l'importance des dommage impliqués dans les effets génotoxiques des différents types de rayonnement UV

Le rayonnement UVB (290-320 nm), dont l'énergie lumineuse est directement absorbée par l'ADN, induit principalement des modifications des bases pyrimidiques (Cadet et Vigny, 1990)[5 (1)], (Douki et Cadet, 2001)[5 (3), (4)] :

⇒ ***Formation de photoproduits dimériques entre 2 bases pyrimidiques adjacentes***

a) Dimères de type cyclobutane,
b) Photoproduits pyrimidine (6-4) pyrimidone et isomères de valence Dewar pour de fortes doses d'irradiation ou en présence d'UVA
c) Signature spécifique de l'irradiation UVB : mutations tandem CC → TT.

⇒ ***Photochimie des purines dans l'UV lointain***

Bien que la photochimie UVB des pyrimidines soit quantitativement la plus importante, celle des purines présente des spécificités intéressantes :

a) Dimérisation de l'adénine, photoproduit mineur dont la formation n'a pas été observée à ce jour dans l'ADN cellulaire,
b) Oxydation de la guanine en 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua) dans l'ADN isolé après exposition aux UVB et UVC.

Les effets délétères des UVB sont ainsi largement expliqués par la formation des photoproduits dimériques des pyrimidines (Douki et coll., 2003)[5 (5)]. Le niveau de formation de 8-oxoGua est 100 fois plus faible que celui des dimères de type cyclobutane. Le niveau de ces photoproduits dans l'ADN cellulaire est de l'ordre d'une lésion pour 10^7 bases normales par $J.m^{-2}$.

Le rayonnement UVA et la lumière visible ne sont eux pas absorbés par l'ADN. Cependant, les chromophores endogènes ou exogènes peuvent, dans une forme excitée après absorption de l'énergie lumineuse, dégrader le génome. Cette réaction qui a pour cible préférentielle la base guanine est appelée photosensibilisation (Pouget et coll., 2000)[5 (6)], (Ravanat et coll., 2000)[5 (7)].

Les réaction de photosensibilisation à la lumière visible ou au rayonnement UVA font intervenir 2 mécanismes principaux :

⇒ **Le mécanisme de type I** implique une réaction de transfert d'électron ou d'atome d'hydrogène entre le photosensibilisateur excité et le substrat. Les cibles principales dans l'ADN sont les bases (guanine surtout). Ces dernières sont converties par une réaction d'oxydation à un électron en leur cation radical. Ce dernier peut ensuite réagir avec l'eau ou se déprotoner. Une réaction secondaire de ce processus de type I est la formation du radical superoxyde par réaction de l'oxygène moléculaire avec le radical anion du photosensibilisateur ; ce radical superoxyde peut engendrer par dismutation du peroxyde d'hydrogène qui, en présence d'un métal de transition sous forme réduite (ion ferreux par exemple) est à l'origine du radical hydroxyle très réactif.

⇒ **Le mécanisme de type II** implique une absorption d'énergie par le photosensibilisateur et un transfert sur l'oxygène. Cette molécule se trouve alors dans un état excité dit « singulet » lui permettant de réagir ensuite avec le substrat exclusif, la base guanine, pour former spécifiquement la 8-oxoGua.. Le rayonnement UVA induit un stress oxydant majoritairement via des mécanismes de photosensibilisation de type II. On observe aussi la formation minoritaire de coupures de chaînes d'ADN et de produits d'oxydation des bases pyrimidiques qui résulte principalement de l'action du radical hydroxyle

L'aspect photo-oxydant des UVA, au moins si l'on ne considère que la formation de 8-oxoGua, ne jouerait qu'un rôle minoritaire dans les effets délétères de la lumière solaire. L'étude de la seule formation de 8-oxoGua n'est pourtant pas suffisante pour définir les mécanismes impliqués dans l'effet des UVA.

Le rayonnement UVA induit un stress oxydant majoritairement via des mécanismes de photosensibilisation de type II.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.sante.fr**

II.5. Photocarcinogénèse cutanée [6]

Les carcinomes cutanés, cancers cutanés les plus fréquents chez l'humain sont représentés essentiellement par les carcinomes baso-cellulaires (CBC), d'évolution lente, à malignité locale et les carcinomes épidermoïdes (CE) plus agressifs.
Le rôle de l'exposition solaire dans l'apparition d'un carcinome est établi sur des arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux. La photocarcinogénèse cutanée est attribuée pour 65% aux UVB et 35% aux UVA selon un calcul effectué à partir de la courbe de De Gruijld (De lat et coll., 1997)[6.(2)].
Les kératinocytes issus de CE humains expriment plus les mutations secondaires aux UVA [(formation de 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoGua)] qu'aux UVB (dimères de type cyclobutane) (Agar et coll., 2004)[6.(1)].

Les expositions solaires intermittentes et « brulantes » particulièrement dans l'enfance sont le principal facteur de risque de mélanome, établi également sur des arguments cliniques, épidémiologiques et expérimentaux. Les rayons UVB et plus récemment les rayons UVA sont incriminés.

La susceptibilité génétique et les mécanismes intervenant dans la photocarcinogénèse des mélanomes et des carcinomes sont très différents. Le rôle respectif des différentes longueurs du spectre solaire diffère également selon la nature du cancer. Il est donc licite de penser que la protection éventuellement apportée par les filtres solaires contre la survenue des tumeurs malignes cutanées devrait être adaptée au type de cancer que l'on souhaite prévenir.

II.6. Photodermatoses (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°4/avril 2003).

- Photogénodermatoses

Les photogénodermatoses « classiques » sont souvent liées à un trouble de la réparation des lésions UV induites de l'ADN. Il s'agit essentiellement du « *Xéroderma pigmentosum* » dont l'incidence annuelle est de l'ordre de un nouveau cas pour 250 000 naissances avec une répartition géographique inégale selon les pays. Cette maladie est liée à des anomalies de la réparation des lésions de l'ADN secondaires aux UV. Chez ces patients, le risque de cancer cutané est 5000 fois plus élevé.
D'autre syndromes rares sont également rencontrés comme le syndrome de Cockayne, les trichotiodystrophies, le syndrome de Bloom, la Poïkilodermie congénitale de Rothmund-Thomson et le syndrome de Smitt-Lemli-Gpitz.

- Photodermatoses liées à un contact avec un facteur exogène

C'est l'ensemble des réactions cutanées pathologiques secondaires à l'interaction entre une radiation située dans le spectre UV ou du visible et un chromophore exogène ayant atteint les cellules de la peau et absorbant les photons, le plus souvent des UVA. L'interaction entre la molécule et la lumière est à l'origine de 2 types de réaction cutanées : la phototoxicité et la photo-allergie.

- La phototoxicité correspond à un mécanisme d'ordre physico-chimique ; elle est dose dépendante. et plus fréquente que la photo-allergie. Les médicaments le plus souvent impliqués sont les phénothiazines, les tétracyclines, les fluoroquinolones, les AINS...
Le tableau clinique correspond à celui observé lors de brûlures solaires. Les lésions sont érythémateuses et correspondent aux zones exposées à la lumière. La guérison est généralement spontanée, sous réserve d'arrêter l'exposition et le médicament.
- La photo-allergie d'incidence plus faible nécessite une immunisation préalable ; les lésions observées peuvent déborder sur des zones non exposées au soleil. Elle peut persister après l'éviction du chromophore. Le mécanisme est celui de l'allergie retardée nécessitant une énergie lumineuse pour produire un photo-antigène à l'origine de la réponse immunitaire.
Le tableau clinique est voisin mais est plus polymorphe que lors de photo toxicité (papules, œdème, bulles…).

- Photodermatoses métaboliques

Il s'agit d'un groupe d'entités assez disparates mais qui partagent souvent un mécanisme physiopathologique commun, l'accumulation de molécules photo-excitables en raison d'un trouble enzymatique au sein d'une chaîne métabolique.

Les porphyries sont dues à un défaut enzymatique précis et variable suivant le type de porphyries.

La Porphyrie cutanée tardive est la photodermatose métabolique la plus fréquente. Les photoprotecteurs sont utilisés lors du traitement qui comprend des antipaludéens de synthèse, les saignées et l'arrêt de l'intoxication éthylique.

- Photodermatoses idiopathiques

- *Les Lucites idiopathiques* regroupent un ensemble de maladies cutanées dues à une sensibilité anormale à la lumière et dont les mécanismes physiopathologiques sont encore inconnus.

- La lucite estivale bénigne (LEB) et la lucite polymorphe sont les plus fréquentes et touchent surtout les femmes jeunes, indépendamment du phototype. Une étude menée sur 10000 étudiants a montré que 1 femme sur 7 était atteinte de lucite estivale bénigne. Elle est généralement déclenchée par les UVB et les UVA. Le **traitement** fait appel à la photoprotection externe (en pratique difficile et insuffisante), à la photoprotection interne, et à la photothérapie parfois associée à une corticothérapie locale ou générale de courte durée dans les formes les plus sévères. Des protecteurs externes efficaces dans les UVA font partie du **traitement préventif** qui repose également sur les conseils d'exposition.

- *L'urticaire solaire* plus rare, est d'expression variable selon la durée de l'exposition solaire. Il touche plutôt la femme jeune. Le spectre d'action peut être également très variable (UVA, UVB ou visible), d'où une efficacité également variable des produits de protection solaire.

- *La dermatite actinique chronique* très invalidante *est une* photosensibilité extrême, qui atteint essentiellement l'homme de la cinquantaine. Le traitement fait appel à une photoprotection très rigoureuse, à la cortico-PUVAthérapie et aux immunosuppresseurs.

Les photodermatoses sont multiples, le plus souvent invalidantes et les photoprotecteurs externes font partie des traitements préventifs notamment pour :

- la lucite estivale bénigne, la lucite polymorphe, (photodermatoses entraînant le plus de prescription de produits de protection solaire),
- les maladies liées un déficit de la réparation de l'ADN,
- les photosensibilisations médicamenteuses,
- l'urticaire solaire,
- les maladies auto-immunes déclenchées ou aggravées par la lumière solaire.

Pour ces diverses pathologies, les experts dermatologues présents émettent le souhait de disposer de filtres d'indices de protection élevés en UVB et en UVA dont le statut permette un remboursement pour le patient. Le mécanisme par lequel les filtres agissent étant un mécanisme que l'on peut qualifier de physico-chimique, les allégations thérapeutiques étant présentes et la preuve de leur efficacité apportée, une **qualification comme dispositif médical** pourrait être envisagée.

Aux Etats-Unis et en Australie, les filtres solaires ont le statut d'OTC, c'est à dire un statut intermédiaire entre cosmétique et médicament. (Department of health, education and welfare, FDA, USA, 1978), [7] - (Department of health and human services, FDA, USA, 1993), [8].

III. LES PHOTOPROTECTEURS EXTERNES

Par quels mécanismes un photoprotecteur peut-il apporter les bénéfices attendus, quelles sont les conditions associées pour l'obtenir, quel est l'état des connaissances sur l'efficacité des filtres solaires : protection UVB? protection UVA?, telles sont les questions que se posent les différents acteurs de santé publique et les consommateurs. Afin de répondre à ces questions, il convient, dans un premier temps, d'évoquer les caractéristiques des photoprotecteurs externes sur le marché, en particulier leur technologie, leur efficacité et leur sécurité.

Compte tenu des propriétés attendues de protection de la peau contre les UV (absorption UV/biologie cutanée), le produit de protection solaire doit répondre aux exigences et qualités spécifiques suivantes : **photoprotection, innocuité, tolérance locale, stabilité, résistance à l'eau/transpiration.**

En outre et en tant que **cosmétique**, il se doit de présenter des **qualités sensorielles** qui rendent le **produit agréable.**

Les outils disponibles pour atteindre ces objectifs sont **les filtres UV** (spectre d'absorption, absorbance, solubilité/substantivité) et la **formulation** (solubilité, facteur de protection, biodisponibilité, stabilité chimique, photostabilité).

III.1. Caractéristiques du produit cosmétique de protection solaire (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°2/Mars 2003 et PV N°3/avril 2003).

Le produit de protection solaire fini résulte ainsi de l'association d'ingrédients différents ayant des fonctions particulières. **La forme galénique** résulte de **l'application d'une technologie spécifique sur les ingrédients**, permettant de répondre aux qualités spécifiques demandées au produit de protection solaire citées dans le paragraphe précédent.

Les facteurs déterminant le choix de la forme galénique sont notamment les suivants :

- Degré (efficacité) de protection : couverture spectrale maximale,
- Groupe de population cible,
- Résistance à l'eau/transpiration/stabilité thermique/photostabilité,
- Facteur de protection (relation dose/effet),
- Packaging (usage, protection, dose…),
- Marketing.

Les formes galéniques des produits de protection solaire sur le marché sont des huiles, gels aqueux ou hydro-alcooliques, sticks, émulsions, sprays et mousses.

III.2. Réglementation des filtres

L'annexe VII de la XXVIème directive 2002/34 portant adaptation au progrès de la directive 76/768/CE modifiée établit une liste de 27 filtres que peuvent contenir les produits de protection solaire et fixe les concentrations maximales autorisées et les conditions d'emploi pour chacun d'entre eux.

En terme de réglementation internationale, des différences existent entre l'Europe le Japon et les USA. Elles portent sur le type, le nombre de filtres autorisés (liste de 16 pour la F.D.A.), les concentrations maximales tolérées et le statut des produits les contenant (OTC aux USA).

Parmi les 27 filtres inscrits à l'annexe VII de la directive 2002/34, certains sont peu utilisés. **La liste des filtres les plus fréquemment retrouvés dans les produits actuellement sur le marché**, présentée par les industriels, permet d'observer une quasi **absence de couverture des UVA longs par ces filtres.**

III.3. Evaluation des filtres

Les filtres UV font, préalablement à leur mise sur le marché, l'objet d'une évaluation de leur sécurité et de leur efficacité. Cette évaluation est effectuée au niveau européen par le **SCCNFP** (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers, devenu en 2004 Scientific Committee on Consumer Products, SCCP) **selon le référentiel** du SCCNFP (**Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation**) dont la 5ème révision a été adoptée le 20 octobre 2003.

Pour tous les ingrédients cosmétiques, 13 points sont pris en compte pour évaluer l'exposition du consommateur : type de produit, concentration des ingrédients dans le produit, quantité de produit appliquée, fréquence d'application, surface traitée, modalités d'application, site anatomique, durée de contact, quantité susceptible de pénétrer dans l'organisme, type de consommateur, mésusage prévisible, estimation du nombre de consommateurs potentiels et application sur des zones exposées au soleil.

Le dossier sécurité de base doit contenir les résultats des études de toxicité dont le choix relève d'une démarche logique en fonction, d'une part des 13 points cités ci-dessus s et, d'autre part, de la batterie de tests existants.

Le calcul de la marge de sécurité est effectué selon la formule suivante : NOAEL x SED (exposition systémique). La marge de sécurité doit être supérieure à 100 (SCCNFP/0690/03).

En ce qui concerne les filtres UV, il n'y a **pas de spécificité d'évaluation des photoprotecteurs.** Hormis les tests de phototoxicité, photosensibilisation, **le processus d'évaluation est le même que celui des autres ingrédients, en tenant compte de leur spécificité, des concentrations et de la surface d'application.**

- Les études d'absorption percutanée constituent un point majeur compte tenu du **risque systémique** lié à **l'importance de la surface d'application pour les photoprotecteurs.**
- En terme de phototoxicité la méthode alternative *in vitro* 3T3 NRU fait l'objet d'une reconnaissance officielle (OCDE : 432-mars 2002).
- En terme de sensibilisation, le test LLNA *in vivo* chez l'animal fait également l'objet d'une reconnaissance officielle (OCDE 429-juin 2001).
- La photosensibilisation ne peut être évaluée que sur le plan clinique. Aucun modèle ne permet actuellement de différencier la phototoxicité de la photo-allergie.
- En terme de **photomutagénicité**, **aucun test ne fait actuellement l'objet de reconnaissance officielle**. Le test des comètes permet d'apprécier un effet sur l'ADN, mais ne permet pas de voir un effet mutagène.

- **Les filtres actuellement sur le marché, en particulier les plus anciens font l'objet d'une réévaluation par le SCCP. Cette vérification est effectuée au sein du groupe de travail de l'Assaps portant sur les ingrédients cosmétiques.**

III.4. Evaluation du produit fini

Elle relève du responsable de la mise sur le marché du produit. Le produit doit répondre aux exigences définies dans la directive 76/768/CEE en ce qui concerne son innocuité et la justification des allégations qu'il revendique. Dans le cadre d'un produit de protection solaire, **revendiquant un effet photoprotecteur, le produit se doit d'être efficace.**

III.4.1. Sécurité

L'évaluation est basée sur la connaissance de la **toxicité des ingrédients.** Le degré d'absorption du produit fini est sous l'influence de facteurs biologiques et de facteurs technologiques dont la variation est susceptible de modifier le devenir de la substance sur la peau.

L'évaluation de la sécurité du produit fini va nécessiter la mise en œuvre d'essais spécifiques dès lors que :

- le **véhicule** est **différent** de celui utilisé dans les études de toxicité des ingrédients (risque d'irritation, coefficient de partage véhicule/couche cornée, modifications de la perméabilité cutanée),

- les **concentrations utilisées sont supérieures** à celles mises en œuvre dans les tests de **toxicologie,**
- si une **substance potentiellement toxique** peut résulter de **l'association des différents ingrédients** dans le produit fini.

III.4.2. Efficacité

Le produit de protection solaire se doit d'être efficace et doit donc apporter la preuve du **maintien de son pouvoir photoprotecteur** dans les **conditions raisonnablement prévisibles d'emploi.** La stabilité du produit fini doit être garantie. L'ensemble de ces données fait partie intégrante du dossier de sécurité du fabricant.

⇒ L'évaluation porte en particulier sur la **mesure des indices de protection**.

⇒ L'évaluation du produit fini nécessite **également la mise en œuvre d'essais spécifiques et d'études de biodisponibilité topique** afin d'estimer les différents facteurs susceptibles de modifier l'efficacité du produit de protection solaire. Il s'agit notamment :

- De la dégradation et/ou photodégradation chimique,
- Des interactions filtres/véhicules susceptibles, entre autres, de modifier le spectre d'action du filtre par déplacement de son maximum pouvant potentiellement induire une diminution de son efficacité,
- Des interactions filtres/véhicules susceptibles également de modifier les paramètres cinétiques de l'absorption cutanée du produit et induire des modifications de l'efficacité,
- De la substantivité du produit, les filtres facilement déplacés de leur site d'action ayant un pouvoir protecteur de plus faible durée,
- Du délai entre application et exposition soit le temps de latence nécessaire à l'action du produit,
- De la durée d'application,
- De la rémanence du produit.

⇒ En terme de recommandations, l'étiquetage des produits finis doit comporter les conditions d'utilisation et le mode d'emploi des produits. Ces conditions dépendent notamment de la biodisponibilité locale du produit. Concernant la durée d'action, la question se pose de savoir s'il y a lieu ou non d'apposer **sur l'étiquetage des produits des précisions sur ces conditions, notamment le délai d'application avant l'exposition et les fréquences de renouvellement d'application.**

L'apposition sur l'étiquetage des produits de protection solaire, de précisions sur les fréquences de renouvellement d'application, en particulier la précision d'un intervalle de temps garantissant une protection minimale, représente, dans l'absolu, l'information la plus directe, simple et claire en terme de recommandations à l'usage du consommateur. Une telle information nécessite une détermination exacte de ces fréquences de ré-application adaptées à toutes les conditions d'utilisation et pour chaque produit considéré sous peine de générer plus de risque que de prévention.

La définition de fréquences précises de ré-application des produits de protection solaire dépend de paramètres multiples qu'il est nécessaire de prendre en compte. Nombre d'entre eux est variable et non maîtrisable, d'où la difficulté de cette détermination.

Sans être exhaustif mais à titre d'exemples, trois niveaux de paramètres à considérer sont cités dans les paragraphes ci-après. Sont ainsi évoqués; les méthodes de détermination, l'évaluation de cette détermination et les messages de prévention potentiels.

- Comme cela a été évoqué dans les paragraphes précédents, l'évaluation de l'efficacité comporte en particulier la **mesure des indices de protection**.

Le coefficient de protection ainsi déterminé est dit **« statique »** car il renseigne sur la photoprotection instantanée mais pas sur la durée d'action. En effet, il n'est souvent pas tenu compte de certains facteurs comme la transpiration, les frottements qui enlèvent le produit, le contact de l'eau et la pénétration du produit au cours d'une période plus longue, les activités physiques des utilisateurs. Il faut aussi tenir compte de la « rémanence » des photoprotecteurs, c'est à dire de leur capacité à conserver leur efficacité dans des conditions normales d'utilisation et ceci pendant un temps suffisamment long.

o L'évaluation du produit fini comporte **également la mise en œuvre d'essais spécifiques et d'études de biodisponibilité topique** afin de prendre en compte l'aspect « **dynamique »** dont un certain nombre de facteurs susceptibles de modifier l'efficacité du produit de protection solaire. Il s'agit notamment :

- De la substantivité du produit, les filtres facilement déplacés de leur site d'action ayant un pouvoir protecteur de plus faible durée,
- Du délai entre application et exposition soit le temps de latence nécessaire à l'action du produit,
- De la durée d'application,
- De la rémanence du produit.

La substantivité des produits de protection solaire, largement décrite dans la littérature, est notamment liée à leur capacité à adhérer ou à se combiner aux substrats kératinisés. Certains produits de protection solaire peuvent exercer une activité filmogène de surface ou diffuser et se fixer aux substrats kératinisés. Les filtres appartenant à la première catégorie seront facilement déplacés de leur site d'action et leur pouvoir protecteur sera de faible durée à l'inverse des seconds dont la rémanence sera importante.
Les paramètres physiques qui influent sur l'adsorption sont les mêmes que ceux qui influent sur la pénétration cutanée, à savoir, la concentration, la taille et la configuration moléculaire de la substance appliquée, le pH et le degré d'hydratation de la couche cornée, les interactions possibles entre le produit adsorbé et le complexe « protéines fibreuses-lipides-eau » du *stratum corneum*.

Pour les produits substantifs, un temps de contact minimal est nécessaire à la diffusion puis l'établissement de liaisons avec les substrats kératinisés. Ainsi, la durée de contact entre l'application et l'immersion entraîne des variations importantes de protection résiduelle surtout lorsque la vitesse de désorption est plus grande que la constante de diffusion. L'efficacité du photoprotecteur n'est conservée à l'immersion qu'à la condition d'attendre la fin de l'établissement d'un équilibre de diffusion.

Les variations des paramètres, durées d'application et d'immersion, laissent souvent apparaître que la protection résiduelle leur est étroitement liée. Depuis déjà longtemps ces phénomènes ont été décrits dans la littérature. Ainsi, des études très anciennes ont montré que pour une même durée d'immersion, l'augmentation du temps préalable d'exposition (1h, 2h , 3h, 4h) entraîne des variations dans la protection résiduelle (Langner A., et Kligman AM., Further studies of aminobenzoïc acid. Arch. Dermatol., 105, 1972, 851).

D'autres études également très anciennes d'évaluation de la rémanence des produits de protection solaire ont montré que pour des produits substantifs, leur élimination s'effectuait parallèlement à la desquamation de la couche cornée. Il en résulte que pour partie de ces produits de protection solaire, la détermination d'un temps minimal de protection risque d'être très supérieure à ce qu'il est souhaitable, en terme de santé publique, de voir affiché comme temps minimal de protection

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.sante.fr**

o **Résistance à l'eau**

La résistance à l'eau des produits de protection solaire peut-être étudiée à l'aide de différentes méthodologies reconnues (ex : $352.76 Federal Register/Vol.64.n°.98/Friday, May 21, 1999/Rules and Regulations). Ces méthodes donnent des résultats en conditions standardisées.

***In fine*, l'ensemble des méthodologies mises en oeuvre permet d'évaluer l'efficacité et de s'assurer de la sécurité du produit. Chaque méthodologie permet de mesurer et d'évaluer un ou plusieurs paramètres, mais aucune méthodologie n'est capable d'appréhender l'ensemble des paramètres qui permettraient de définir un temps minimal de protection, d'autant que nombre d'entre eux n'est pas maîtrisable.** Il s'agit notamment :

- De l'adéquation entre l'affichage d'une fréquence d'application définie en simulateur solaire et toutes les possibilités géographiques d'ensoleillement (longitude, latitude, etc..)

- De l'adéquation entre l'affichage d'une fréquence d'application définie en fonction d' une résistance à l'eau en conditions standardisées et toutes les possibilités de répétition et durée de bains,

- De l'adéquation entre l'affichage d'une fréquence d'application définie par des études de biodisponibilité locale et les conditions réelles liées à la perspiration insensible, le taux de production et d'évaporation de la sueur donc la fréquence de ré-application).

- De l'adéquation entre l'affichage d'une fréquence d'application définie en conditions standardisées et l'importance de l'activité physique des sujets (la plupart des produits de protection solaire subit une chute notable d'indices après 30 minutes d'exercice physique).

o **Messages de prévention**

Il est nécessaire, lors de l'élaboration de ces nouvelles recommandations sur la protection solaire de **rester vigilant sur les conséquences potentielles d'un étiquetage portant sur les fréquences de ré-application des produits afin de ne pas déplacer le problème de prolongation du temps d'exposition** sur **une nouvelle donnée de temps minimal de protection** défini par ces fréquences de ré-application.
Ce type de mention, sujet à double interprétation, peut introduire une nouvelle source de confusion et conduire à un prolongement de l'exposition, comme l'affichage d'indices de protection (UFC QUE CHOISIR).

En effet, actuellement, le choix des produits de protection solaire reste toujours l'objet de confusions pour le consommateur. Les propriétés des premiers filtres solaires qui étaient des filtres UVB ont été décrites en utilisant le facteur de protection anti-érythémal (SPF ; $DEM_{protégée}/DEM_{non\ protégée}$). Ce mode d'expression a conduit rapidement les consommateurs à utiliser des produits de protection solaire non pas pour se protéger mais pour prolonger le temps d'exposition sans subir les effets aigus du rayonnement ultra violet, en particulier les coups de soleil. Ce comportement a eu pour conséquence une augmentation importante de l'exposition aux UVA dont le rôle sur les effets délétères à long terme est désormais connu.

Les connaissances scientifiques actuelles permettent de dire que les produits de protection solaires sont efficaces dans la protection contre l'érythème. **Cette protection est nécessaire, mais insuffisante**. Il n'y a pas de parallélisme entre les effets aigus notamment l'érythème et les effets chroniques car les mécanismes biologiques sont différents. La disparition des coups de soleil grâce à l'utilisation de produits de protection solaires n'assure donc pas une réduction équivalente du vieillissement de la peau et du risque de cancer.

Les effets toxiques aigus du soleil, en particulier le coup de soleil, sont liés à la dose reçue, mais également au débit de dose : plus l'intensité du rayonnement ultraviolet est élevée plus

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.sante.fr**

grand est le risque de coup de soleil. Les produits de photo-protection diminuent l'intensité du rayonnement pénétrant dans la peau, donc le débit de dose et le risque de coup de soleil. Les effets toxiques chroniques du soleil (vieillissement cutané et cancers) sont la conséquence de la dose totale d'ultraviolets absorbée par la peau. Si les produits de protection solaire sont utilisés pour s'exposer plus longtemps au soleil, la dose totale absorbée par la peau sera aussi importante, voire supérieure sans qu'il y ait l'alerte que constitue le coup de soleil (Tubiana M. et Rouësse J. Soleil et Santé – Rapport au nom de la Commission III (Cancérologie) et d'un Groupe de Travail. 2004, Académie Nationale de Médecine, Paris).
La quantité d'UV pénétrant dans la peau, après application sur peau protégée par un produit de protection solaire est réduite selon un pourcentage variable en fonction de la valeur du SPF. A titre d'exemple, un produit de SPF 10 arrête 90% des rayons UVB mais en laisse passer 10% de façon permanente. En conséquence, dès lors que la dose reçue par la peau sera égale à la DEM, un coup de soleil apparaîtra et ceci d'autant plus rapidement que l'ensoleillement sera plus intense, malgré la réapplication du produit. En conséquence, malgré un renouvellement régulier de produit de protection solaire, l'érythème surviendra chez un sujet de phototype clair (coup de soleil après environ 20 minutes), après 3 heures d'exposition dans le midi de la France au mois de juin, mais après une heure d'exposition sous les tropiques.

Ainsi, le mauvais usage d'une mesure de prévention peut en supprimant les signaux d'alerte augmenter le risque**. L'information sur le bon usage des produits de protection solaire se doit donc d'insister fortement sur le fait que ces produits sont destinés à protéger la peau durant une vie normale mais ne permettent en aucun cas de prolonger les temps d'exposition**. Ceci d'autant plus, que des études épidémiologiques réalisées montrent dans ce domaine, une nette tendance de la population à ne retenir que le message le moins restrictif (JJ. GROB).

- **Conclusion**

En terme de message de prévention l'apposition sur l'étiquetage des produits de protection solaire de fréquences précises de ré-application n'apparaît pas pertinente en terme de santé publique. D'une part, cette fréquence dépend de trop de paramètres incontrôlables. D'autre part, ce type de mention, sujet à double interprétation, peut introduire une nouvelle source de confusion et conduire à un prolongement de l'exposition.

En revanche, ces données font partie intégrante des données de sécurité du produit et doivent être renseignées dans le dossier du fabricant. conformément à l'article R.5263-6 du code de la santé publique.

III.5. Stabilité des produits de protection solaire

Compte tenu de l'importance du maintien du pouvoir photoprotecteur pour ces produits, l'absence de dégradation et/ou photodégradation chimique doit être assurée. L'Afssaps a demandé aux industriels d'apporter des précisions sur les conditions d'études de stabilité habituellement mises en œuvre par les fabricants cosmétiques.

Selon les industriels, les études de stabilité des produits finis, systématiquement réalisées au cours de la phase de développement d'un produit, sont généralement effectuées sur une période de conservation de 2 mois à température ambiante et en étuve à 45°C (ou 40°C). Ces conditions accélérées sont sensées mimer les conditions de vieillissement normales du produit sur 36, voire 48 mois.

Ces conditions permettraient d'estimer que le produit, utilisé dans des conditions normales, reste stable pendant 36 à 48 mois

Les contrôles effectués portent généralement sur les paramètres suivants :
- Caractères organoleptiques : aspect microscopique et macroscopique, couleur, odeur,
- Caractéristiques physico-chimiques : pH, viscosité, contrôle des filtres (spectrophotométrie, HPLC)

- Mesure du FPS (Facteur de Protection Solaire) avant et après vieillissement accéléré.
- Dosages des filtres après vieillissement non réalisés en routine, sauf si le FPS est diminué.

Les experts du groupe ont souhaité que les études qui ont permis de valider ces conditions leur soient transmises. En effet, en terme de stabilité des filtres et des produits de protection solaire, certains points restent à préciser :

- **Quel est l'état actuel de la connaissance scientifique sur les produits de dégradation potentiels des filtres sur le marché ?**
  Au cours des essais de stabilité tels que décrits dans le paragraphe ci-dessus, les contrôles effectués portent sur l'intégralité du spectre et le coefficient d'absorption. En cas de doute, des dosages des filtres sont réalisés, mais selon l'industrie, les filtres solaires actuellement sur le marché, chimiquement stables, ne se dégradent pas.

- **Quelles sont les définitions des conditions normales de conservation pour un produit de protection solaire compte tenu de l'usage habituel de ce type de produit par le consommateur (conservation à la chaleur, écarts importants de température possibles…)?**
  Les industriels déclarent effectuer au cours du développement des produits des essais en conditions extrêmes (basses et hautes températures) et vont fournir à l'Agence des données sur ce sujet.

- **Quelle est la définition d'un produit photostable** ? En théorie, les capacités de protection des produits sont modifiées par une irradiation UV **Quelles spécifications du produit fini en terme de capacité résiduelle de protection** peuvent - elles être considérées comme acceptables (80% ?, 90% ?) pour estimer qu'un produit de protection solaire est photostable ?

  - après irradiation (temps d'irradiation à préciser),
  - à la date de péremption du produit.

En conclusion, si l'évocation des caractéristiques principales (technologie, efficacité, sécurité) décrites dans les paragraphes précédents, permet d'appréhender selon quels mécanismes et par quelles conditions associées les photoprotecteurs peuvent apporter un bénéfice au consommateur, il convient dans un deuxième temps de traiter les questions suivantes :

Quelles sont les méthodes permettant d'évaluer ces photoprotecteurs ?
Quel est l'état des lieux sur les indices de protection solaire ?
Existe il une méthode fiable et consensuelle qui peut être retenue ?

IV. METHODES D'EVALUATION

L'efficacité des photoprotecteurs vis à vis des effets à court terme des rayonnements UV., peut être évaluée par mesures des indices de protection à l'aide de méthodologies mises en oeuvre *in vitro* et/ou *in vivo.*

En ce qui concerne les effets à long terme des rayonnements UV, il n'y a pas actuellement de preuve scientifique d'une corrélation produit de protection solaire/protection d'un effet biologique.
Les méthodes d'évaluation de l'action d'un photoprotecteur sur un effet biologique sont des mesures indirectes réalisées à l'aide de techniques *in vitro* (protection du génome, inhibition d'effets cellulaires biologiques, protection contre la photo-immunosuppression).

IV.1. Indices de protection (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°2/Mars 2003, PV N°3 et N°4/avril 2003 et PV N°8 du 15/12/03) [10].

IV.1.1. Préambule

Les étiquettes des produits de protection solaire comportent couramment les mentions suivantes : «contient des filtres UVA», «avec filtres UVA», «protection large spectre», «spectre d'absorption UVA, UVB extra large», «100 % anti UVA/UVB/IR», «arrête les UVA courts», «d'indice de protection UVA de 30A», «Protection renforcée UVA», «UVB 30/UVA 30», «25B 7 A», «SPF 30, UVA factor 10», «SPF 60-IPD 55-PPD 12», «large spectre selon la norme australienne» …

Pour le consommateur français, ces indications basées sur des méthodes de mesure différentes prêtent plus à confusion qu'elles n'apportent d'informations.

Par ailleurs, la prise de conscience des effets biologiques liés à l'exposition aux UVA a accéléré le développement et la commercialisation de produits de protection solaire offrant une protection contre les UVA (Baron et coll., 2003)[10. (1)]., (Gasparro FP., 2000)[10. (7)]. Cependant, actuellement, **il n'existe pas de standardisation des indices de protection ANTI-U.V.A. affichés sur les produits.** Cette situation s'explique par la difficulté à définir la protection UVA et à lui associer une méthode d'évaluation standardisée (Cole, 2001.)[10.(4)], (Gil et Kim., 2000)[10.(8)], (Lim et coll., 2001)[10.(10)], (Skov et coll., 2000)[10.(17)]. Sur ce plan de standardisation et d'harmonisation internationale, l'objectif actuel est de **développer une seule méthode *in vitro* validée par rapport à la méthode PPD *in vivo.*** Aujourd'hui, l'étiquetage d'une protection UVA ne permet pas au consommateur de distinguer entre deux produits porteurs du même facteur de protection solaire (FPS) celui qui lui apporte le plus de protection contre les UVA.

IV.1.2. Principes et objectifs des méthodes de détermination des indices de protection

Les méthodes de détermination des indices de protection peuvent être mises en œuvre *in vivo* ou *in vitro* mais ne s'appuient pas sur les mêmes phénomènes.

In vivo, la mesure du FPS (Facteur de Protection Solaire) se base sur la réponse érythémale due aux UVB, la mesure des indices anti-UVA sur la pigmentation immédiate (IPD) ou persistante (PPD) (Moyal et coll., 2000)[10.(13)], (Routaboul et coll., 1999)[10.(14)].

In vitro, le principe des méthodes de détermination de l'efficacité protectrice des produits de protection solaire est basé sur la loi de Beer-Lambert. Il s'agit de mesurer par spectrophotométrie de transmission le spectre d'absorption du filtre en solution ou du produit appliqué sur un substrat mimant le relief de la peau.
L'efficacité de la protection contre le rayonnement UVB, UVA ou les deux ou leurs effets sur une réponse cutanée est ensuite déterminée par calcul de la quantité d'énergie « efficace » qui va arriver sur l'épiderme aussi bien en UVA qu'en UVB en prenant en compte ou non le spectre d'action des radiations UV pour le dommage considéré.

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.sante.fr**

IV.1.3. Méthodologies *in vivo* de détermination des indices de protection

IV.1.3.1. *Détermination in vivo des indices de protection UVB.*

Contre les effets à court terme des UVB, la méthode d'évaluation de la protection utilisée *in vivo*, **au niveau européen,** est celle définie par le COLIPA (1994)**,** chez l'homme [9]. Elle permet de définir un **facteur de protection solaire (FPS)** basé sur le rapport de la dose érythémateuse minimale sur peau protégée (DEMp) par le produit à la dose érythémateuse minimale non protégée (DEMnp).

Parmi les avantages et limites du FPS *in vivo*, les paramètres suivants peuvent être cités:

⇒ *Avantages :*

- La méthode d'évaluation de la protection **contre les effets à court terme des UVB** (SPF) définie par le COLIPA (1994)**, largement utilisée au niveau européen, est en cours de révision** afin d'obtenir une harmonisation et une mondialisation du FPS.
- Evaluation directe de la protection contre l'érythème solaire

⇒ *Limites* :

- La méthode d'évaluation de la protection **contre les effets à court terme des UVB** (SPF) nécessite des modifications de la méthodologie portent notamment sur le nombre de sujets (minimum à 10, maximum à 20), **l'intervalle de confiance à 95% qui devra être inférieur à 17%, la réduction à 12% des doses d'UV** pour les hauts FPS, la redéfinition des **caractéristiques du simulateur** solaire)

.- Dose appliquée pour les essais (2mg/cm^2) environ 3 fois plus élevée que la quantité couramment utilisée par les consommateurs.

Selon les experts du groupe, **l'indice UVB affiché par détermination du FPS (méthode COLIPA) ne devrait pas être un indice moyen** avec un intervalle de confiance à 95% qui devra être inférieur à 17%, **mais une détermination du FPS (méthode COLIPA) minimal permettant une protection de 90% des individus** ou méthodologie équivalente dûment validée, comme cela est proposé par les experts.

IV.1.3.2. *Détermination des indices de protection UVA* [10]

⇒ **Méthodologies *in vivo de d*étermination des indices de protection UVA.**

La France est un des rares pays européens à utiliser des méthodes d'évaluation des **indices ANTI-UVA** *in vivo*. Ces méthodologies **sont basées sur** l'observation et la mesure d'une réponse biologique de la peau spécifique aux UVA ; **mesures de pigmentation immédiate (IPD – Immediate Pigment Darkening) ou persistante (PPD – Persistent Pigment Darkening).** En terme d'indices affichés sur les conditionnements, différents libellés sont possibles selon les variantes des méthodologies et le pays dont elles sont originaires. Actuellement, **il n'existe pas de standardisation des indices de protection ANTI-UVA affichés sur les produits.**

- ***Facteur de protection érythémal et facteur de protection phototoxique***
  Ces méthodes se basent sur la mesure de l'érythème ou de la pigmentation induite et par un calcul de facteur de protection similaire à celui du FPS. Cette méthode n'est pratiquement plus utilisée car non fiable. La méthode phototoxique, quant à elle, nécessitait l'utilisation de psoralènes, non acceptable sur le plan éthique.

- ***IPD : Immediate Pigment Darkening***
  La pigmentation induite par les UVA par oxydation de la mélanine et ses précurseurs (phénomène de Meirowski) est mesurée immédiatement après irradiation et jusqu'à 15 minutes après. Il s'agit d'une pigmentation transitoire

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0)1 55 87 30 00 - **www.afssaps.sante.fr**

de la peau apparaissant rapidement après l'exposition aux UVA. Cette pigmentation, partiellement réversible à l'arrêt de l'exposition est oxygène-dépendante. A l'arrêt de l'exposition, la coloration disparaît progressivement, mais rapidement, dans les deux heures. La coloration s'atténue ensuite plus lentement dans les 24 heures. La coloration de la peau observée avant les deux heures est dite IPD, celle observée ensuite PPS (Persistent Pigment Darkening). La longueur d'onde d'efficacité maximale pour l'induction de l'IPD est autour de 340 nm. Les courbes doses/réponses sont linéaires au dessus de 4 J/cm^2 (Moyal et coll., part1, 2000)[10.(12)]., (Moyal et coll., part2, 2000)[10.(13)]. Un facteur de protection IPD est calculée en faisant le rapport entre les doses requises pour produire la réponse respectivement avec et sans produit de protection solaire appliqué sur la peau, comme pour le FPS.

- Avantages : Méthodologie facile à mettre en œuvre.

- Limites :
  - Doses d'UVA non réalistes (1-6 J/cm^2).
  - Photoinstabilité des filtres non prise en compte du fait des faibles doses.
  - Mesure réalisée dans la zone où la pigmentation diminue rapidement (pente élevée) surestimant le facteur de protection ainsi obtenu.
  - Pigmentation relativement difficile à apprécier. En effet, la lecture étant réalisée peu de temps après irradiation la pigmentation peut être confondue avec un érythème thermique.
  - Reproductibilité incertaine.
  - Pertinence clinique considérée comme faible par certains puisque le spectre d'action de l'IPD varie des spectres d'action de l'érythème, du cancer de la peau et du photovieillissement.
  - Inclusion dans le test uniquement de volontaires appartenant aux phototypes II, III et IV.

- ***PPD persistent pigment darkening***

Cette méthode est dérivée de l'IPD ; La pigmentation induite par les UVA est mesurée deux heures après irradiation, c'est-à-dire lorsque la pigmentation est stabilisée. Le calcul est fait de la même façon que pour l'IPD.

- Avantages :
  - Doses d'UVA appliquées (15 J/cm^2) plus réalistes que pour l'IPD avec, de fait, une prise en compte de la photo-instabilité des filtres.
  - Mesure effectuée dans une zone stabilisée de pigmentation, ce qui donne plus de fiabilité à la lecture.

- Limites :
  - Coût de la méthode, lié, en grande partie, aux volontaires immobilisés durant un temps assez long, de l'irradiation jusqu'à la lecture.
  - Inclusion dans le test uniquement de volontaires appartenant aux phototypes II, III et IV. Le problème du spectre d'action se pose comme pour l'IPD.

⇒ **Méthodologies *in vitro de d*étermination des indices de protection UVA.**

In vitro, La méthode de Sayre/Agin (1984)[10.(15)] et Diffey/Robson (1989, 1992)[10.(5) (6)], pratiquée depuis les années 1990, préconise une mesure comparative, l'aide d'un spectroradiomètre à sphère intégratrice, de la transmission de 290 nm à 400 nm par bandes de 5 nm, l'échantillon étant soumis au rayonnement UV d'une source stable et connue couvrant la totalité du spectre UV (Xenon non filtré).

Les intensités de rayonnement UV transmises sont mesurées par un détecteur après passage à travers un monochromateur. Le facteur de protection monochromatique(mPF_λ) est le rapport des intensités UV enregistrées, à une longueur d'onde λ avant et après application du produit.
A partir des valeurs monochromatiques obtenues, peuvent être calculés différents indicateurs de protection. Les principaux modes de calcul et les différentes variantes de la méthode de base sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Protection UV	Protection UVA				
Protection érythémale UV (FPS)	Facteur de protection UVA érythémal	Facteur de protection UVA moyen (FP)	Rapport UVA/UVB sur A(λ) : « Etoiles » de BOOTS	Rapport UVA/UVB sur mFPλ	Longueur d'onde critique λc (notion de broad spectrum)
Estimation de l'efficacité *in vitro* du produit contre l'érythème induit par l'ensemble du spectre UV	Estimation de l'efficacité in vitro du produit contre l'érythème induit par les UVA (Environ 16% des UVA contribuent à l'érythème)	Moyenne arithmétique des facteurs de protection monochromatiques mPF(λ) calculée de 320 à 400nm	Valeurs de densité optique représentées en fonction de la longueur d'onde et calcul des aires par unité de longueur d'onde sous les portions UVA et UVB par intégration :	Valeurs de protection mono-chromatiques (mFPλ) représentées en fonction de la longueur d'onde et calcul des aires par unité de longueur d'onde sous les portions UVA et B par intégration :	λc : longueur d'onde pour laquelle l'aire sous la courbe de densité optique A(λ) intégrée de 290 à λc est égale à 90% de l'aire intégrée de 290 à 400 nm.
$FPS = \dfrac{\sum_{290NM}^{400NM} E(\lambda).\varepsilon(\lambda)}{\sum_{290nm}^{400NM} E(\lambda).\varepsilon(\lambda) / MFA(\lambda)}$	$FPAe = \dfrac{\sum_{320NM}^{400NM} E(\lambda).\varepsilon(\lambda)}{\sum_{320nm}^{400NM} E(\lambda).\varepsilon(\lambda) / MFA(\lambda)}$	$FPAm = \dfrac{\sum_{320NM}^{400NM} MFA(\lambda).\Delta(\lambda)}{\sum_{320nm}^{400NM} \Delta(\lambda)}$	$UVA/UVB(A_\lambda) = \dfrac{\int_{320NM}^{400NM} A(\lambda).D\lambda \,/ \int_{320 NM}^{400 NM} D\lambda}{\int_{290NM}^{320NM} A(\lambda) \,./ \int_{290 NM}^{320 NM} D\lambda}$	$UVA/UVB(mFP\lambda) = \dfrac{\int_{320NM}^{400NM} MFA(\lambda).D\lambda \,/ \int_{320 NM}^{400 NM} D\lambda}{\int_{290NM}^{320NM} MFA(\lambda) \,./ \int_{290 NM}^{320 NM} D\lambda}$	**λC TELLE QUE :** $\int_{290NM}^{\lambda cNM} A(\lambda).D\lambda = 0,9 \int_{290 NM}^{400 NM} A(\lambda).D\lambda$
FPS = Facteur de protection érythémal UV E(λ) = Irradiance spectrale solaire au niveau terrestre ε (λ) = Spectre d'action érythémal (CIE 1987) mFA (λ) déterminé par exemple tous les 5nm entre 290 et 400nm	FPAe = Facteur de protection érythémal UVA E(λ) = Irradiance spectrale solaire au niveau terrestre ε (λ) = Spectre d'action érythémal (CIE 1987) mFA (λ) déterminé par exemple tous les 5nm entre 320 et 400nm	Δ(λ) = Intervalle de longueur d'onde choisi, par exemple 5nm	A(λ) = Densité optique liée à la transmittance T(λ) et au mFAλ du produit : DO = A(λ) = - log [T(λ)] = log[mFA(λ)]		Cette méthode est censée exprimer la largeur du spectre d'absorption du produit sur tout le domaine UV, en particulier son extension dans l'UVA.
Qualité de l'irradiance spectrale solaire prise en compte : Normalisation du spectre utilisé nécessaire ; E(λ) = Intensité de la radiation spectrale terrestre du soleil à midi, à la latitude de 40°N, avec un angle de 20° par rapport au zénith et une couche d'ozone de 0,305 nm.			Ce rapport varie de 0 à 1. Il est utilisé pour classer les produits en 5 catégories (étoiles)		
Avantages : Rapidité, simplicité, faible coût, facilité de mise en œuvre, répétabilité					
- Intégration de l'ensemble du spectre -Méthodologie reconnue pour la réalisation de screening intra- laboratoire	- Méthodologie reconnue pour la réalisation de screening intra- laboratoire			Lié au facteur de protection monochromatique, il représente l'atténuation réelle des UV par le produit à chaque longueur d'onde.	Peu dépendante des conditions d'application du produit puisqu'elle ne donne pas d'informations sur l'amplitude de l'atténuation mais sur sa largeur
Inconvénients					
- Non validée par le COLIPA en raison de la mauvaise reproductibilité inter-laboratoires. - Limites: Effet support, certains filtres, certaines formulations, certains indices.	- Limites: Effet support, certains filtres, certaines formulations, certains indices.	Expression des résultats/niveau de protection	Il suffit de faire varier le ratio, au niveau des UVB, pour obtenir une bonne protection UVA		- Expression des résultats/niveau de protection (loi du tout ou rien). - Ne prend pas en compte les UVA longs. loi du tout ou rien :

- ***Norme australienne AS/NZS 2604, 1997***

La méthode australienne officielle (AS/NZS-2604, 1993, révisée en 97 et 1998) consiste à déterminer les valeurs de transmission des produits testés entre 320 et 360 nm. Il faut que les produits arrêtent un minimum de 90 % sur l'ensemble de la plage définie. 4 méthodes sont proposées : les deux premières en cuve de quartz mesurent le pourcentage de transmission du produit en solution dans un mélange solvant, les deux dernières mesurent la transmission du produit appliqué sur plaques de quartz.

Si plus de 90 % du rayonnement est retenu, le produit est conforme à la norme australienne. Cette méthode est peu représentative des conditions réelles mais offre une bonne reproductibilité. Elle tient peu compte des UVA longs (UVA1)$_{[10.(18)]}$.

- ***APP–Method / UVA-Protection Percentage***

Méthode similaire mais mode de calcul différent.

- ***Boots Star rating system***

Boots est le leader sur le marché des produits de protection solaire en Grand-Bretagne. Cette société a développé et mis en application un système d'étiquetage de la protection UVA. La protection UVA est indiquée à l'aide d'étoiles : une étoile correspond à « modéré », quatre étoiles à « maximale ». Il s'agit de mesurer les valeurs de densité optique, représentées en fonction de la longueur d'onde et de calculer des aires par unité de longueur d'onde sous les portions UVA et UVB par intégration, d'un échantillon appliqué sur un substrat mimant la porosité de la peau et sa texture .

Le résultat est évalué à partir du calcul du rapport entre l'absorption totale dans l'UVA rapportée à celle dans l'UVB, appelé UVA ratio. A cette méthode, Il peut être reproché son manque de représentativité des conditions réelles.

- ***Méthode de la longueur d'onde critique***

La méthode de la longueur d'onde critique évalue l'uniformité du spectre d'absorption d'un produit de protection solaire. La longueur d'onde critique est la longueur d'onde à partir de laquelle l'intégrale de la courbe du spectre d'absorption atteint 90 % de l'intégrale entre 290 et 400 nm. Si cette valeur est comprise entre 340 nm et 370 nm, on considère que le produit offre une certaine protection dans l'UVB et l'UVA. Si cette valeur est supérieure à 370 nm, le produit est considéré comme « large spectre ». Cette méthode est souvent considérée comme insuffisamment discriminante.

⇒ **Choix d'une méthode *de d*étermination des indices de protection UVA.**

Les revues de méthodes présentées dans la littérature ne rendent pas un avis tranché sur un choix méthodologique particulier (Members of the DGK, 2001)$_{[10.(11)]}$, selon que les auteurs s'intéressent à l'un ou l'autre des effets biologiques et du rayonnement et mettent l'accent sur un spectre d'action.

L'association de méthodes *in vivo* et *in vitro* est souvent considérée comme garant de plus de sécurité quant à l'appréciation de la protection UVA. (Lim et coll., 2001)$_{[10 (10)]}$.

La méthode PPD apparaît toutefois comme la méthode *in vivo* la plus attractive aujourd'hui même si certains auteurs considèrent sa pertinence insuffisante (spectre d'action surtout actif autour de 340-360 nm). Cette méthode a fait l'objet de nombreuses validations, notamment par les équipes de fabricants français, dont les conclusions indiquent qu'elle est suffisamment précise et fiable. Certaines publications montrent que la PPD permet de quantifier des niveaux de protection contre les dommages cellulaires induits par les UVA (Burren et coll.,1998)$_{[10.(2)]}$, (Bernerd et Vioux., 2003)$_{[10 (3)]}$, (Seite et coll., 2000)$_{[10.(16)]}$.

La méthode PPD a été testée et acceptée par l'Association Japonaise de l'Industrie Cosmétique comme méthode officielle de l'évaluation et l'étiquetage UVA des produits de protection solaire au Japon depuis le 1er Janvier 1996 [10.(8)]. Cette méthode est la méthode *in vivo* actuellement la plus couramment utilisée mais les industriels travaillent à développer des méthodes *in vitro* corrélées avec la PPD.

⇒ **Conclusion**

Parmi les différentes approches proposées, et ce malgré ses faiblesses, **la méthode PPD** apparaît comme la méthode la plus intéressante actuellement pour évaluer la protection UVA. La méthode proposée par le DGK pour lesquels des résultats encourageants ont été obtenus devrait aussi retenir l'attention. Les

nouvelles méthodes en cours de développement et leur corrélation avec les méthodes existantes, notamment la PPD, seront également à prendre en considération dans le futur.

IV.1.3.3. ***Résumé des différentes méthodes de mesures d'indices de protection solaire contre les effets à court-terme des radiations UV :***

Paramètre mesuré	Méthodologie	Reconnaissance de la méthode	Fiabilité
INDICES ANTI-UVB			
Appréciation d'un érythème	***in vivo*** chez l'homme	Méthode COLIPA largement utilisée au niveau européen En cours d'harmonisation pour une reconnaissance mondiale	La nouvelle rédaction prévue pour 2002/2003 devrait finaliser la standardisation de la méthode encore critiquable
Spectrophotométrie de transmission	***In vitro*** : basée sur la loi de Beer-Lambert		
INDICES ANTI-UVA			
Méthodes photo-oxydative - Mesures de Pigmentation Persistante : (lecture à 2h) =PDD (lecture précoce) =IPD	***in vivo*** chez l'homme	Absence de validation internationale	Biais (phototypes III et IV)
Spectrophotométrie de transmission	***In vitro*** : basée sur la loi de Beer-Lambert	En cours de développement au niveau européen	Nécessite une standardisation en raison des variantes : - Méthode de Diffey - Diffey modifié (normes australienne) - Diffey modifié (méthode de Boots)

La description des méthodologies utilisées pour mesurer les indices de protection permet d'effectuer les remarques suivantes :

⇒ **Absence d'opposition entre les approches *in vitro*** (approche physique) **et *in vivo*** (approche biologique).
- Complémentarité des méthodes *in vitro* et *in vivo* (screening, photostabilité *in vitro*, effets biologiques *in vivo*).
- Corrélations entre les méthodes *in vivo/in vitro* actuellement **mal établies** et **critiquées.**

⇒ ***In vitro*,** parmi les avantages et limites des tests les paramètres suivants peuvent être cités:

- *Avantages :*
  - Mesures de la protection UVA (ratio UVA/UVB, Broadspectrum, Facteur de protection UVA etc...).
  - **Répétabilité et reproductibilité** (permettant notamment la mise en œuvre d'études de photostabilité).
  - **Méthodes simples, rapides et peu onéreuses** permettant **la multiplication des contrôles à des fin comparatives et pour le contrôle qualité des produits.**

- *Limites :*
  - Absence d'étalons de référence.
  - Substrat de mesure : Il doit être transparent aux UV, non fluorescent, photostable, compatible avec la formulation, permettant un étalement homogène (Peau de porc, Epiderme ou *stratum*

corneum humain, Plaque de silice rugueuse, Film adhésif type Transpore™ , Plaques de poly méthyl metacrylate (PMMA).

- Limite physique et optique des appareils de mesure (les quantités appliquées *in vitro* doivent être cohérentes avec la limite physique des appareils.
- Quantité de produit appliqué et technique d'étalement (obtention d'une meilleure corrélation avec le FPS. *in vivo* en diminuant la quantité appliquée jusqu'à 0,75mg/cm^2.
- **Absence d'harmonisation des méthodologies de détermination de la protection solaire *in vitro,* la difficulté majeure résidant dans l'expression des résultats, au regard d'un niveau de protection solaire**. En effet, si ces méthodes sont quantifiables, il n'existe pas d'extrapolation en terme de protection solaire.
- Absence d'évaluation sur les produits irradiés

⇒ ***In vivo*, concernant les indices de protection UVA,** parmi les avantages et limites des tests, les paramètres suivants peuvent être cités:

- *Avantages :*
  - La méthode d'évaluation de la protection **contre les effets à court terme des UVA** (PPD), **standardisée**, est reconnue depuis 1996 par le Japon et utilisée par une grande partie des industriels (JCIA, 1999)[10.(9)].

- *Limites*
  - Absence d'harmonisation internationale **des indices de protection ANTI-UVA affichés sur les produits.**
  - La méthode PPD soulève des critiques, notamment en raison de la présence de volontaires de phototypes III et IV. La question se pose quant à l'origine du choix de la PPD en tant que paramètre de mesure : éthique (bon marqueur de l'érythème UVA), physiologique, économique ou technologique.
  - Les experts s'interrogent sur la **pertinence des indices ANTI-UVA parfois très élevés** affichés sur les produits.

    L'objectif actuel est de **développer une seule méthode *in vitro* validée par rapport à la méthode PPD *in vivo.***

IV.2. Méthodes d'évaluation des photoprotecteurs vis à vis du vieillissement photo-induit

Actuellement, il n'existe pas de méthode validée permettant d'évaluer le vieillissement photo-induit.

In vivo chez l'animal, des études sont réalisées, en particulier chez la souris hairless, pour évaluer l'élastose dermique induite par les UVB après irradiations répétées.

Des essais de modélisation pour évaluer l'élastose sont également réalisés en utilisant des lignées de souris transfectées par un gène codant pour l'élastine humaine.
In vivo, chez l'homme, des études cliniques sur la photoprotection et le vieillissement cutané sont peu nombreuses. Il s'agit de biopsies cutanées photo-exposées après application d'écran contre placebo.

IV.3. Méthodes d'évaluation des photoprotecteurs vis à vis de l'immunosuppression induite par les UV [4]

Les méthodes d'évaluation concernant PIS et photoprotection font appel à différents modèles expérimentaux chez l'animal et chez l'homme (souris avec ou sans poils, explants tissulaires, volontaires sains) et dépendent du type de réaction immunitaire évalué (activité de présentation antigénique *in vitro* par réalisation de cultures mixtes lymphocytaires ou lympho-épidermiques, phases d'induction ou de révélation des réactions d'HSC, réactions d'hypersensibilité retardée) (Westerdahl et coll., 1995)[4.(14)].

Les études menées chez l'homme ne permettent que d'apprécier la protection contre certains types de réaction immunitaire modifiés par les UV : phases d'induction et de révélation des réactions d'HSC, réactions d'HSR, nombre et activité de présentation antigénique des CL et production de cytokines.

In vivo, les réactions d'hypersensibilité sont utilisées chez l'animal et chez l'homme pour évaluer les effets photo-immunologiques. Les modèles d'études permettant d'évaluer la PIS sont les suivants

- les réactions d'hypersensibilité de contact (HSC)
- les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR)
- la présentation allogénique
- la production de cytokines (interleukines etc.)

Les réactions **hypersensibilité de contact (HSC)**, en particulier, les phases de sensibilisation et de révélation servent de modèles pour l'évaluation *in vivo* de l'action immunosuppressive des UV. L'incapacité à sensibiliser un individu après application de l'haptène sur la peau irradiée définit le concept de tolérance cutanée photo-induite. Appliquée aux néo-antigènes tumoraux, cette tolérance acquise permettrait de rendre compte du rôle de la PIS dans la promotion des cellules épithéliales susceptibles de devenir cancéreuses.

La réalisation de protocoles expérimentaux portant sur la phase d'induction est souvent difficile car elle nécessite l'utilisation d'agents sensibilisants (souvent irritants) et la constitution de différents groupes de volontaires sains. L'intensité des effets photo-immunologiques est alors fonction des doses d'UV délivrées et du caractère aigu ou chronique de l'irradiation.

La mise en œuvre de protocoles expérimentaux portant sur la phase de révélation est plus facile, chaque sujet connu pour être allergique, pouvant être alors son propre témoin.

Les réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) à des antigènes bactériens ou mycosiques affectées par l'exposition aux UV ont servi récemment de modèles d'études pour l'évaluation de différents filtres solaires contre la PIS.

Actuellement, il n'existe pas de marqueurs de l'immunosuppression, ni de test biologique ni de modèle expérimental validé permettant d'évaluer la PIS.
En conséquence il n'est pas possible de définir **un facteur de protection contre l'immunosuppression (FPI) et d'établir une corrélation entre la protection contre la réaction inflammatoire cutanée telle qu'elle est définie par le FPS et la protection contre les altérations de l'immunité cutanée induites *in vivo* par l'exposition solaire**

Les quelques travaux ayant tenté de comparer FPI et SPF ont montré des résultats contradictoires avec des FPI supérieurs ou inférieurs aux FPS. La diversité des conditions expérimentales et la difficulté de transposer les résultats de la souris à l'homme font qu'il est actuellement impossible de pouvoir comparer FPS et FPI. Il est cependant très probable que l'immunosuppression apparaisse à une dose plus faible que celle requise pour produire une réaction érythémateuse.

IV.4. Méthodes d'évaluation des photoprotecteurs dans le cadre de la prévention des photodermatoses

Il s'agit notamment de tests d'usage, réalisés en conditions naturelles et spontanées d'exposition au soleil sous contrôle médical. (ex ; observations de déclenchements de lucites estivales après application de produit sur une zone cutanée/zone témoin.

Il s'agit également, dans le cadre de la loi Huriet, de tests provocatifs en laboratoire, visant à déclencher une photodermatose par exposition programmée aux UV Ces tests sont souvent pratiqués sur des patients atteints de lucites estivales : il suffit parfois d'une **exposition de 30 secondes, à raison de 0,5 J/cm^2 pour déclencher une lucite** chez certains patients. Pour ce type de patients on recherche des anti-UVA d'indice très élevé.

IV.5. Méthodes d'évaluation de la photogénotoxicité (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°4/avril 2003) [11].

Il n'existe pas actuellement de méthode validée permettant d'évaluer *in vivo* les filtres solaires vis à vis les effets à long terme des UV, en particulier sur l'ADN. L'évaluation du rôle protecteur des produits de protection solaire vis-à-vis de l'apparition des cancers cutanés est réalisée dans la majorité des cas sur des modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.

L'évaluation de la protection de l'ADN se fait de manière indirecte à l'aide de plusieurs marqueurs tels que :

1) La recherche de photoproduits de l'ADN comme la 8-oxoguanine ou les dimères de pyrimidine (test des comètes, immunohistochimie…)

2) La mise en évidence de réparations au niveau de l'ADN (test des comètes, UDS test…)

3) Le suivi de l'apoptose (mesure des Sun Burn Cells par histologie…)

4) L'induction de p53 (immunohistochimie…)
In vitro, les produits de protection solaire diminuent l'apparition des mutations du gène p53 dans les cellules épidermiques, gène suppresseur qui joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose cellulaire. P53 peut en effet être mis en évidence dans des peaux de souris irradiées des mois avant le développement des tumeurs cutanées. **Il s'agit donc d'un élément essentiel et précoce de la photo-carcinogenèse.**

   Cependant, les études sur la protection des mutations du gène p53, sont d'interprétation délicates et ne peuvent être considérées telles quelles comme test prédictif. En effet, il faut tenir compte du fait que la fonction de p53 est de permettre à une cellule soit de réparer ses dommages à l'ADN soit d'entrer en apoptose. Or l'apoptose est certainement un mécanisme fondamental pour éliminer des cellules en voie de mutations donc pour éviter la cancérogenèse. Protéger contre l'induction de p53 est donc à double tranchant.

Chez l'animal, l'application de produits de protection solaire diminue partiellement l'induction d'une progression tumorale par exposition aux UVB et la formation de sunburn cells. Toutefois, ces résultats apparaissent dépendant du type d'animal, des UV utilisés et du filtre solaire.
Quelques études réalisées chez l'animal ont permis de montrer certains effets bénéfiques des filtres solaires sur l'induction de tumeurs photo-induites mais ces études restent peu nombreuses, réalisées dans des conditions difficilement comparables et pour l'instant peu prédictibles des effets chez l'homme.

L'ensemble des données actuellement disponibles, obtenues *in vitro* et *in vivo* chez l'animal tend ainsi à montrer que les filtres solaires pourraient avoir un effet bénéfique contre les effets néfastes à long terme d'une exposition solaire. **Cependant, actuellement, un certain nombre de questions demeurent telles que l'étendue de ces effets protecteurs, la part exacte des effets anti-UVB et anti-UVA, la valeur d'indice de protection contre l'érythème à partir de laquelle on peut attendre une protection contre les effets sur l'ADN, le marqueur biologique le plus pertinent à suivre.**

V. EFFICACITE DES PHOTOPROTECTEURS

Les méthodes d'évaluation de la protection solaire, réalisées *in vitro* et/ou *in vivo* permettent de démontrer que les photoprotecteurs externes **sont efficaces dans la prévention de l'érythème solaire**.

En ce qui concerne les effets à long terme des rayonnements UV, il n'y a pas actuellement de preuve scientifique d'une corrélation produit de protection solaire/protection d'un effet biologique, compte tenu des mesures indirectes de l'action d'un photoprotecteur sur un effet biologique (cf chapitre IV).

L'état actuel des connaissances scientifiques est résumé dans le tableau ci-dessous et détaillé ci-après :

Efficacité des photoprotecteurs	Etat des connaissances	Limites
Effets des UV à court terme		
Prévention contre l'érythème	Réelle et documentée	Pour les dermatologues, l'érythème n'est pas une mesure pertinente pour garantir une protection contre les effets cellulairesdes UV
Effets des UV à long terme		
Prévention contre vieillissement cutané	Etudes chez l'homme portant sur la prévention de l'élastose cutanée : en cours .	Aucune preuve chez l'homme de l'effet des photoprotecteurs externes dans la prévention du vieillissement cutané ; un intérêt pour certains protecteurs par des études in vitro
Prévention contre la photo-immuno suppression (PIS)	Etudes en cours	Phénomène biologique complexe de mécanisme certainement pas univoque où le protocole d'étude semble avoir un place déterminante sur les résultats attendus. Les données actuelles sont cependant rassurantes : les écrans ayant des IP élevés dans les UVB et surtout dans les UVA protègent efficacement contre la baisse des réactions d'immunité cellulaire observée *in vivo* après exposition aux UV.
Prévention des cancers cutanés	- Deux études cliniques australiennes montrent une diminution des kératoses précancereuses apres application de photoprotecteurs. - Les arguments en faveur du rôle protecteur des produits de protection solaire vis-à-vis de l'apparition des cancers cutanés proviennent pour la majorité d'études réalisées sur des modèles *in vitro*. - Quelques études chez l'animal ont toutefois permis de montrer certains effets bénéfiques des filtres solaires sur l'induction de tumeurs photoinduites mais ces études restent peu nombreuses, réalisées dans des conditions difficilement comparables et pour l'instant peu prédictibles des effets chez l'homme. - Des études anciennes ont montré chez la souris que l'application de photoprotecteurs externes (PE) à type de filtres ou écrans permettait de retarder la survenue de cancers cutanés non-mélaniques après irradiations répétitives avec des sources UV émettrices essentiellement d'UVB. - Ces résultats ont été contredits chez l'homme par une quinzaine d'études épidémiologiques qui ont toutes retrouvées **un risque relatif**, face aux cancers cutanés mélaniques ou non, plus élevé chez les utilisateurs habituels de PE par rapport à ceux qui n'en utilisaient pas. La difficulté réside dans l'interprétation de ces résultats. S'agit t-il **d'effet réel des filtres** (protection incomplète, spectre trop étroit, mauvaise utilisation) **ou d'un effet pervers due à une augmentation des temps d'expositions des consommateurs après application de produits de protection solaire ?**	Aucune preuve chez l'homme, excepté lors d'une seule étude dans la prévention des cancers spinocellulaires et des kératoses actiniques (études épidémiologiques pour produits à large spectre)

V.1. Efficacité de la photoprotection dans l'érythème solaire (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°4/avril 2003).

Si la prévention de l'érythème par les produits de protection solaire est réelle et documentée, cette protection n'est cependant pas totale en pratique, en raison de mauvais choix d'indice de protection en fonction de l'index solaire, d'application insuffisamment renouvelée, d'étalement irrégulier, de l'oubli de certaines surfaces.

V.2. Efficacité de la photoprotection dans la prévention du vieillissement cutané [12]

L'efficacité des photoprotecteurs externes dans la prévention du vieillissement cutané n'est pas encore démontrée chez l'homme. Néanmoins quelques études portant sur la prévention chez l'homme de l'élastose cutanée sont en cours. D'autres études, également chez l'homme ont montré l'intérêt de certains photoprotecteurs externes dans la prévention de dommages liés au photovieillissement, (Séité et coll

1998)[12.(2)], (Séité et coll 2000)[12.(3)]. Des travaux menés chez l'animal ont montré la capacité de certains filtres UVA à s'opposer au photovieillissement des fibres dermiques en exposition chronique (Fourtanier et coll, 1992)[12.(1)].

V.3. Efficacité des photoprotecteurs contre l'immuno suppression induite par les UV (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°5/juillet 2003) [4].

La protection contre **l'immuno suppression induite par les UV** (PIS) devrait avoir pour but de diminuer la tolérance cutanée photo-induite et la promotion des cancers de la peau (Meunier et coll, 1998)[4.(12)].

.
Cet objectif théorique se heurte cependant à une difficulté majeure qui est de ne pas interférer avec les processus physiologiques résultant des interactions peau-soleil et de ne pas rompre l'équilibre des réactions immunitaires destiné à supprimer en permanence d'éventuelles réactions cutanées auto-immunes.

La protection contre la PIS devra donc être transitoire et adaptée aux situations à risques. Elle peut être effectuée à l'aide de différents moyens et notamment l'utilisation de produits de protection solaire (Meunier L., 1998)[4.(8)].

Les cellules de Langerhans (CL) épidermiques et les cellules dendritiques dermiques jouent un rôle clé au cours de ces processus photo-immunologiques et la photoprotection contre la PIS a pour principal objectif de préserver et de maintenir la « fonction sentinelle » de ces cellules présentatrices d'antigène (Meunier, 1999)[4.(9)].
Dans la plupart des cas, l'application de filtres solaires permet de prévenir, aussi bien chez la souris que chez l'homme, la diminution photo-induite du nombre des cellules de Langerhans épidermiques. Il semble également que les écrans permettent de protéger les cellules de Langerhans contre les altérations fonctionnelles induites par les UV. Appliqués sur des explants tissulaires humains, ils offrent une protection complète contre la diminution des capacités de présentation antigénique des cellules épidermiques provenant de peau irradiée.
Chez l'homme, l'application d'un filtre avant une exposition à une forte dose d'UVB permet de prévenir l'infiltration de l'épiderme par des cellules macrophagiques CD36+DR+CD1a- et les modifications de la prolifération lymphocytaire T observées après culture mixte lympho-épidermique (Meunier et coll., L, 1995) [4.(11)] (Meunier et coll., 1993)[4.(13)].
Cependant les indices de protection ne sont pas corrélés aux capacités de préserver l'immunité cutanée. Ainsi, chez l'homme, un filtre chimique (FPS 12) ou un écran minéral contenant de l'oxyde de Zn (FPS 16) permettent de prévenir complètement l'érythème 24h après une dose d'UVB correspondant à 4 fois la dose érythémateuse minimale (DEM).
Ces mêmes écrans préviennent également la transcription d'IL-10 induite par les UVB mais ne réduisent que partiellement la migration des cellules de Langerhans épidermiques.

Chez des volontaires sains, une dose unique d'UVAI (340-400nm) correspondant à quelques heures d'ensoleillement sur une plage en été (60 J / cm^2) est responsable d'une réduction du nombre des cellules de Langerhans épidermiques et d'une diminution des capacités de présentation antigénique des cellules épidermiques. L'application préalable d'un écran ayant un IP-UVA de 3 ne prévient que partiellement (60%) ces altérations fonctionnelles. **Ces données soulignent la nécessité de renforcer la protection contre les UVA de grande longueur d'onde en incluant dans les formulations des filtres qui absorbent préférentiellement ce spectre** (Dumay et coll, 2001)[4.(6)].

Si la plupart des études ont montré un effet protecteur contre la diminution des réactions d'HSC, l'intensité de celui-ci est très variable (Bestak et coll., 1995)[4.(3)]. Certaines publications font état d'une protection totale alors que d'autres laissent à penser que le coefficient de protection contre la PIS est inférieur à celui de l'inflammation (Walker et coll., 1997)[4.(23)], (Wolf et coll., 1993)[4.(25)]. De plus, la protection contre la diminution des réactions d'HSC induites par un simulateur solaire est meilleure avec un écran solaire ayant un bon indice de protection contre les UVA..
In vivo, chez la souris, la suppression des réactions vis à vis de *Candida albicans* serait due non seulement aux UVB mais également aux UVA. II (320-340 nm). Cette dernière portion du spectre jouerait un rôle capital puisqu'elle induirait une diminution de l'immunité équivalente à celle de la lumière solaire (Ullrich et coll.,1999)[4.(22)].

Chez l'homme, des irradiations chroniques grâce à un simulateur solaire aboutissent à une diminution des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR). Celle-ci peut être prévenue par l'application avant chaque exposition d'une formulation de filtres solaires à large spectre ayant un indice de protection de 30 contre les UVB et 12 contre les UVA. Les réactions d'HSC au nickel ont été également étudiées après exposition de volontaires à un simulateur solaire. Là encore la diminution des réponses ne peut être prévenue que par l'application d'un écran arrêtant à la fois les UVB et les UVA (Damian et coll, 1997)[4.(4)].

Une étude a été effectuée, chez 160 volontaires sains, pour évaluer l'action protectrice d'une formulation de filtres solaires contre l'immunosuppression cutanée induite par les UV provenant d'un simulateur solaire. Le modèle utilisé est celui de l'induction des réactions d'HSC au dinitrochlorobenzène (DNCB). Il a été montré qu'une exposition aiguë aux UV, correspondant à un coup de soleil intense, entraînait une réduction nette de l'immunisation contre le DNCB et que l'application préalable d'un écran ayant un FPS 15 contre les UVB et un IP de 9 contre les UVA offrait une protection efficace contre cette baisse de l'immunité (Serre et coll, 1997)[4.(21)].
Chez l'homme, une formulation de filtres solaires ayant un FPS 25 et un coefficient de protection de 14 contre les UVA permet de prévenir la diminution des réactions d'HSR induite par une exposition à un simulateur solaire. **Ces résultats permettent de supposer que l'utilisation d'écrans protégeant à la fois contre les UVB et les UVA permet de prévenir la diminution des réactions d'HSC et d'HSR induite par la lumière solaire** (Moyal et Fourtanier, 2001)[4.(15)].

Les données actuelles concernant les capacités des filtres solaires à protéger contre la PIS **sont dans l'ensemble rassurantes** (Davenport et Morris, 1997)[4.(5)], (Roberts et Beasley, 1995)[4.(18)], (Roberts et Beasley, 1996)[4.(19)], (Roberts et Beasley, 1997)[4.(20)]., (Ullrich et coll.,1999)[4.(22)], (Wolf et coll., 1993)[4.(25)].
Les écrans ayant des IP élevés dans les UVB et surtout dans les UVA protègent efficacement contre la baisse des réactions d'immunité cellulaire observée *in vivo* après exposition aux UV Certains travaux effectués chez l'homme ont souligné la nécessité d'une protection accrue dans les UVA longs pour mieux prévenir la PIS induite par les UVA (Dumay O, 2001)[4.(6)], (Fourtanier et coll., 2000)[4.(7)], (Nghiem et coll., 2001)[4.(16)].

La prévention des effets immunosuppresseurs devrait passer par l'utilisation de substances qui limitent les lésions de l'ADN, augmentent les capacités de réparation de celui-ci (enzymes de réparation), inhibent la libération et l'activité de cytokines immunosuppressives (Wolf et coll., 1995)[4.(24)]. La connaissance des mécanismes reliant les effets sur l'ADN à l'action immunosuppressive devrait permettre d'élaborer de nouvelles stratégies de photoprotection (Moyal, 1998)[4.(14)].

V.4. Efficacité des photoprotecteurs vis à vis des photodermatoses

En attenuant la quantité d'UV reçue par la peau, la photoprotection fait partie du traitement préventif de toute photodermatose. L'efficacité des photoprotecteurs prouvée dans les lucites par quelques recherches cliniques, n'est souvent que partielle, témoin d'une couverture incomplète du spectre d'action de la photodermatose par le spectre d'absorption du photoprotecteur.

Pour ces pathologies souvent très invalidantes, les dermatologues français émettent le souhait de disposer de filtres à haut indice de protection (en UVB et en UVA) dont le statut permette un remboursement pour le patient.

V.5. Efficacité des photoprotecteurs vis à vis des carcinomes solaires (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire /PV N°5/juillet 2003) [13].

Des études anciennes ont montré chez la souris que l'application de photoprotecteurs externes (PE) à type de filtres ou écrans permettait de retarder la survenue de cancers cutanés non mélaniques chez la souris après irradiations répétitives avec des sources UV émettrices essentiellement d'UVB.
Ces résultats ont été contredits chez l'homme par une quinzaine d'études épidémiologiques qui ont toutes retrouvé **un risque relatif**, face aux cancers cutanés mélaniques ou non, **plus élevé chez les utilisateurs habituels de PE par rapport à ceux qui n'en utilisaient pas** (Beani, 1996)[13 (4)]., (Gallagher et coll., 1995)[13 (15)].

⇒ Le premier impératif pour qu'un produit de protection solaire puisse prévenir de la **cancérogénèse parait être qu'il offre des coefficients de protection UVB et UVA harmonieux.**

L'explication la plus rationnelle à cette constatation troublante est une négligence coupable du rôle des UVA. Il est en effet clair aujourd'hui que tous les UV participent aux dommages cutanés du soleil par une action directe sur certains chromophores(UVB) mais aussi par des mécanismes indirects impliquant la génération d'espèces réactives d'oxygène (ERO)(UVB et UVA).

Par ailleurs l'efficacité spectrale dépend de l'effet biologique et, de fait, compte-tenu de la quantité relative d'UVB et d'UVA. reçue au cours d'une journée, on admet qu'en exposition naturelle les UVA participent seulement pour 10 à 15 % au déclenchement de l'érythème mais que cette participation pourrait atteindre 35 à 40 % pour l'induction des carcinomes cutanés. Il n'existe pas actuellement de références bibliographiques permettant d'indiquer la part relative des UVA et des UVB dans les différents phénomènes biologiques, mais le ratio indiqué précédemment est basé sur un calcul entre l'efficacité relative des UVA et des UVB pour le phénomène considéré établi sur les données expérimentales. En ce qui concerne la cancérogenèse, il s'agit d'un calcul effectué à partir de la courbe de DE GRUIJLD (De Laat et coll., 1997) [13.(12)], rapporté à la quantité relative d'UVA-UVB reçue au cours d'une exposition solaire naturelle.

Un photoprotecteur externe possédant un très haut coefficient de protection UVB avec un rapport CP UVB /CP UVA inférieur à 10, protège complètement du coup de soleil. En revanche, si ce ratio dépasse 1,5 à 2, la quantité d'UVA, non arrêtée par ce photoprotecteur externe qui permet une exposition très prolongée sans érythème, pourrait devenir suffisante pour favoriser la carcinogenèse.

De fait, la surprotection contre l'érythème apportée par les photoprotecteurs externes de très haut coefficient UVB, par la suppression de ce signal d'alarme, semble induire un comportement de prolongement des expositions. Ainsi, Autier (2000)[13.(3)], a montré que la durée moyenne journalière d'exposition solaire pendant les vacances d'été passe de 2,4 heures pour des utilisateurs d'un produit de protection solaire de SPF 10 à 3 heures pour des utilisateurs d'un produit de protection solaire de SPF 30 ($p < 0.05$). Un tel comportement peut faciliter le risque de cancers cutanés.

La mise au point **de nouveaux photoprotecteurs externes offrant une meilleure couverture UVA** a rapidement conduit à mettre en place des études pour lever cette mauveaise impression laissée par les études épidémiologiques.
Compte tenu du délai de constitution des cancers, ces études ont surtout concerné l'analyse de la protection contre les deux facteurs admis de la cancérogenèse cutanée, les dommages à l'ADN et la photo-immunosuppression, ainsi que contre la cancérogénèse expérimentale chez la souris.

Ainsi, rapidement après sa mise sur le marché, un filtre couvrant les UVA (surtout les plus courts) a été évalué quant à la protection qu'il pouvait offrir face à la formation de dimères. Chez la souris deux filtres ont été testés ; un filtre UVB pur et un filtre UVB-UVA (Ley et Fourtanier, 1997)[13.(21)]. Les deux filtres protègent significativement contre la formation des dimères de thymine après irradiation à l'aide d'un simulateur solaire (filtre Schott WG 320) délivrant une émission voisine de celle du soleil à la mer, avec un avantage pour le filtre UVB-UVA. En revanche, avec une irradiation réalisée avec un filtre riche en UVA (filtre WG 345), le filtre UVB-UVA est beaucoup plus efficace. Ceci confirme des études antérieures où une association de filtres UVB +UVA (SPF 15) a montré chez l'homme une réduction de la formation de dimères avec une efficacité 3 fois 1/2 supérieure à celle retenue contre l'érythème (Cayrol et coll., 1999)[13.(11)]. Cependant, ces résultats sont contradictoire avec ceux obtenus au cours de deux études portant sur la protection des mutations du gène p53 où il observé que l'addition d'un filtre UVA ne protège pas mieux qu'un filtre UVB pur contre les mutations du gène p53, même si l'induction de p53 déclenchée par les UV est mieux prévenue par le photoprotecteur à spectre élargi (Ananthaswamy et coll., 1997)[13.(1)], (Berne et coll., 1998)[13.(9)], (Krekels et coll., 1997)[13.(19)], (Seite et coll., 2000)[13.(28)].

Chez la souris, le filtre UVB-UVA s'est avéré plus efficace que le filtre UVB pour prévenir les tumeurs photo-induites en simulation solaire (Fourtanier, 1996)[13.(14)]. Malgré cette supériorité certaine du filtre à large spectre, il est à noter que des doses faibles répétitives sans photoprotection sont moins inductrices que des doses seulement deux fois supérieures administrées après application de produit de protection solaire à base de filtre UVB-UVA de SPF 4. **Les protections contre l'érythème et la tumorogénèse restent donc non corrélées malgré l'extension de la couverture spectrale aux UVA**.. Il peut aussi être noté dans cette étude que l'augmentation de concentration du UVB-UVA ne modifie pas sa valeur photoprotectrice contre les tumeurs.

Les études épidémiologiques, les plus récentes, conduites avec des photoprotecteurs UVA-UVB montrent que ces derniers s'avèrent efficaces pour prévenir la survenue de nouveaux nævus chez l'enfant (Gallagher et coll., 2000)[13.(16)], alors qu'une étude antérieure avait au contraire montré que l'usage de photoprotecteurs était corrélé avec l'augmentation du nombre de nævus (Autier et coll., 1998)[13.(2)], résultat important dans la mesure où le lien entre nombre de nævus et risque de mélanome est établi.
Une seule étude a montré que l'utilisation d'un photoprotecteur à large spectre pouvait prévenir la survenue des carcinomes spinocellulaires mais cependant pas celle des carcinomes basocellulaires (Green et coll., 1999)[13.(17)], témoignant de la complexité des mécanismes de la cancérogenèse et dès lors de leur prévention.

Au total, l'adjonction d'une protection anti-UVA, va probablement dans le sens de permettre aux photoprotecteurs externes d'offrir une certaine protection contre les cancers cutanés.

⇒ **Le deuxième impératif consiste en l'application régulière du produit de protection solaire sans oubli et en quantité suffisante.**

La quantité de photoprotecteur externe réellement appliquée par les utilisateurs (0.5 voire 0.25 mg/cm²) ne correspond en rien à la quantité de produit prônée pour l'évaluation des CP (2 mg/cm²) (Bech-Thomsen et Wulf, 1992)[13.(7)], or les résultats de Wulf (1997)[13.(31)], montrent une diminution dramatique du SPF quand la quantité appliquée passe de 2 mg/cm² à 0.5 mg/cm².
Par ailleurs, l'étude de Phillips (2000)[13.(25)], insiste sur l'importance de l'observance. Elle explore la protection offerte après des irradiations 4 jours de suite contre les dommages histologiques UV-induits selon que le PE est appliqué quotidiennement ou bien de manière intermittente (saut d'un jour sur 4 jours d'application). Elle montre que l'utilisation régulière d'un PE à large spectre de SPF 15 procure une protection supérieure à son utilisation intermittente et supérieure à la protection offerte par un produit de SPF double (certes de moins bonne couverture spectrale) et utilisé aussi de manière intermittente.

⇒ Conclusion

Une efficacité non définitivement établie, une couverture spectrale la plus complète si elle est possible et une utilisation scrupuleuse non dénuée de risques, un usage pratique fastidieux, un coût des produits font que la place des photoprotecteurs externes dans la prévention des cancers cutanés est l'objet d'interrogation.
Cependant, l'exclusion solaire et la photoprotection vestimentaire étant parfois difficilement compatibles avec un certain nombre d'activités de loisir, les photoprotecteurs externes à large spectre A et B ont une place éventuelle dans la prévention des cancers cutanés car ils atténuent la quantité d'UV reçue par la peau.

Cependant, ils ne représentent certainement pas la base de la prévention des cancers et la recherche de nouvelles stratégies doit rester une préoccupation première.

V.6. Efficacité des photoprotecteurs vis à vis des mélanomes (Mme le Dr. Sylvie Bastuji-Garin, MD, PhD) (Groupe de travail de l'Afssaps sur la protection solaire PV N°9/22 mars 2004) [14].

La relation entre mélanomes, exposition solaire et utilisation de photoprotecteurs a fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques, l'ensemble de ces études a été analysé, les conclusions en sont résumées dans les paragraphes ci-après.

Les résultats des études cas témoins peuvent se diviser en quatre grands groupes :

⇒ **6 études** sont trop biaisées pour permettre des conclusions:
- 2 études en raison de biais de sélection des populations témoins [Spain (Rodenas et coll., 1996)[14 (19)], - Austria (Wolf et coll, 1998)][14 (22)].
- 2 études sans analyse multivariée [USA (Graham et coll., 1985)[14 (10)] - Norway (Klepp et Magnus, 1979)][14 (15)].
- 2 études qui prennent en compte l'âge, le sexe et le phénotype, mais pas les expositions solaires [Denmark (Osterlind et coll., 1988)[14 (17)] – Sweden (Beitner et coll., 1990)][14 (6)].

⇒ **4 études ne montrant, après analyse multivariée, aucun lien entre l'utilisation des produits de protection solaire et la survenue de mélanomes :**
- 2 études où le photoprotecteur est un facteur de confusion [USA (Herzfeld et coll., 1993)[14.(11)] –Australia (Holman et coll., 1986)][14.(13)]. Le lien mis en évidence disparaît après prise en compte du phénotype et de l'exposition solaire.
- 2 études où le lien utilisation d'un photoprotecteur/mélanome disparaît après prise en comptede l'âge, du sexe du risque individuel et de l'exposition solaire [Italy (Naldi et coll, 2000)[14.(16)], - Australia (Youl et coll., 2002)][14.(23)].

⇒ **3 études montrent un effet protecteur des produits de protection solaire.** Ces études prennent en compte le phénotype et l'exposition solaire [USA (Holly et coll., 1995)[14.(12)], - USA (Fisher et coll., 1996)[14.(9)], - Brazil (Bakos et coll., 2002)[14.(5)]. La troisième étude montre un effet protecteur y compris avec des produits de protection solaire d'indice SPF peu élevé.

⇒ **3 études dont les biais d'analyse sont limités montrent un effet délétère des photoprotecteurs externes.** Ces études prennent en compte le phénotype et l'exposition solaire [Sweden (Westerdahl et coll., 1995)[14.(20)], - (Westerdahl et coll., 2000)[14.(21)], - Europe (Autier et coll., 1995)][14.(1)]. Cependant des biais d'interrogatoire ne peuvent être éliminés (en particulier biais de mémorisation), le biais protopathique (biais de causalité inversée) ne peut être éliminé et les types de photoprotecteurs utilisés ne sont pas précisés.

Par ailleurs, d'autres études montrent que les recommandations d'utilisation des produits de protection solaire ne sont généralement pas observées (surfaces corporelles fréquemment oubliées, quantité insuffisante (Pinkus et coll., 1991)[14.(18)], - Azurdia et coll., 1999)[14.(4)]. En outre le délai moyen entre le début d'une exposition et l'application d'un produit de protection solaire est de 51 minutes selon une étude de Robinson.

En ce qui concerne une association entre l'application d'un photoprotecteur d'indice élevé et l'augmentation de la durée de l'exposition solaire, 2 études prospectives randomisées en double insu, menées par le même groupe chez des adultes jeunes, ont montré que l'utilisation d'une crème solaire de SPF 30 entraînait une augmentation de l'exposition solaire de l'ordre de 25% (Autier et coll., 1999, 2000)[14.(2), (3)], et une augmentation de l'exposition aux UVB (Autier et coll., 2000). Ce résultat n'est pas retrouvé lors d'une étude menée récemment par une autre équipe pour laquelle la durée d'exposition n'est pas liée avec la valeur de l'indice utilisé (Dupuy et coll., 2005)[14 (8)].

Il ressort de l'ensemble des études réalisées qu'il n'existe pas actuellement de lien entre l'utilisation des écrans solaires et la survenue de mélanomes tant en matière de risque que de protection (Huncharek et coll., 2002)[14.(14)], (Dennis LK et coll., 2003)[14.(7)].

En effet, aucun argument ne permet d'associer l'utilisation des écrans solaires et la survenue de mélanomes, compte tenu des résultats discordants, de l'absence de relation dose/effet et de l'absence de preuve que l'exposition précède la survenue de mélanome.
A contrario, il n'existe aucune preuve de la protection des produits de protection solaire.

V.7. Photoprotecteurs et effets secondaires

Un usage quotidien de produits aussi couvrants pose le problème d'une part du risque d'effets secondaires et d'autre part d'une inhibition des effets bénéfiques du soleil.

- L'induction d'irritation, d'allergie et de photo-allergie par les photoprotecteurs externes est largement documentée (Béani, 1996)[13.(5)], mais d'une incidence très faible en regard de la diffusion de ces produits. Certaines études dont une australienne laissent penser que ces réactions peuvent parfois être liées aux excipients de la formulation (Foley et coll., 1993)[13.(13)]. Lors de cette étude australienne randomisée, 114 réactions indésirables (16 %) ont été observées sur 633 sujets utilisant quotidiennement pendant 7 mois, soit un produit antisolaire de SPF15 à base de cinnamates et de dibenzoylméthane, soit son seul excipient. La plupart de ces réactions d'intolérance étaient de nature irritative et seulement 10 % de type allergique dont aucune avec les produits actifs. La fréquence de ces réactions était égale dans les 2 groupes, produit actif versus placebo, et augmentait au fil du temps d'utilisation.. .Les propriétés de substantivité des

formulations solaires ainsi que la répétition des applications pourraient expliquer ces réactions d'irritation, d'allergie et de photo-allergie.
Cette étude interroge sur les possibilités, en terme de tolérance cutanée, d'appliquer les consignes strictes d'utilisation quotidienne à visée photoprotective que semble ériger l'étude de Phillips (2000)[14.(25)].

- L'absorption percutanée des photoprotecteurs externes et leurs effets biologiques potentiels après pénétration transcutanée est un aspect peu étudié pour l'instant. Ainsi, un certain nombre de travaux ont montré la pénétration transcutanée de photoprotecteurs sans que les éventuelles conséquences pathologiques soient explorées (Hayden et coll., 1997)[13.(18)], (Tan et coll., 1996)[13.(29)].

- Les phénomènes de (photo)sensibilisation précédemment évoqués laissent aussi penser que les filtres ou leurs photoproduits pénètrent au moins jusqu'aux cellules présentatrices d'antigènes.
Une étude chez la souris a mis en évidence que certains filtres et même des écrans micronisés peuvent induire un certain degré d'immunosuppression sans exposition lumineuse (Bestek et coll., 1995)[13.(10)].
Un autre travail montre que chez l'homme trois composés du dioxyde de titane offrent une protection différente contre la photoimmunosuppression et surtout que l'un d'eux induit une immunodépression cutanée sans irradiation. Cet effet pourrait être lié à une altération des couches lipidique intercellulaires et pourrait être secondaire à une hydrolyse incomplète durant la synthèse du dioxyde de titane (Van der Molen et coll., 1998)[13.(30)].

- Une étude récente a montré un effet oestrogénique de certains filtres. Les auteurs ont étudié l'effet sur la croissance de lignées de cellules de cancers mammaires de l'addition au milieu de culture de 6 filtres (benzophénone, homosalate, benzydilène camphre, methylcinnamate, O-PABA et dibenzoyl-méthane). Ces travaux ont été complété par l'analyse de l'effet sur la taille de l'utérus de rate de l'application topique de la prise orale des même filtres. Seul le dibenzoyl-méthane ne modifie pas la croissance de la lignée ; le benzydilène camphre, le methylcinnamate, augmentent le poids de l'utérus par prise orale et le benzydilène camphre le fait aussi après application topique (Schlumf et coll., 2001)[13.(27)]. Cette étude soulève des questions méthodologiques, cependant, l'absorption cutanée et ses conséquences potentielles doivent certainement être reconsidérées et plus clairement établies.

- L'inhibition de la synthèse de la vitamine D est un risque, au moins théorique, d'une photoprotection trop stricte. Une première étude avait montré des taux significativement plus bas de 25-OHD3, bien que dans la limite de la normale, chez les utilisateurs réguliers au long cours de photoprotecteurs externes par rapport à un groupe témoin (Matsuokoa et coll., 1987)[13.(23)]. En revanche, une autre étude réalisée en Australie a montré une élévation identique, au cours de l'été, de la 25 OH vitamine D3 chez des sujets traités par placebo ou par un photoprotecteur externe de SPF 17 (Marks, 1995)[13.(22)]. En conséquence, la vigilance reste de mise pour les sujets âgés aux antécédents de kératoses solaires ou de carcinomes à qui l'on conseille une photoprotection stricte et ce d'autant que les capacités de la peau à synthétiser la vitamine D diminuent avec l'âge.

- **Faut-il continuer à s'orienter vers une course à la filtration la plus complète ?**

En supposant que de nouvelles molécules puissent offrir une filtration complète de tous les rayonnements solaires et donc en théorie une efficacité protectrice identique quel que soit l'effet biologique considéré, se pose alors la question d'une éventuelle inhibition de phénomènes adaptatifs qui pourraient être bénéfiques.

Ainsi, il a été observé sur fibroblastes humains en culture qu'une préirradiation à faible dose d'UVA réduisait la cytotoxicité de fortes doses d'UVA administrée à la suite (Leccia et coll., 1998)[13.(20)]. De la même manière, Menezes (1998)[13.(24)] a montré qu'une préirradiation aux infrarouges protégeait les fibroblastes de l'irradiation UV.
Bech-Thomsen (1994)[13.(8)] a mis en évidence qu'une irradiation simultanée UVB et UVA était moins efficace qu'une irradiation UVB seule pour induire la cancérogenèse chez la souris. Enfin, Reeve (1999)[13.(26)] a retrouvé que les UVA restaurent la suppression de l'hypersensibilité de contact induite par les UVB chez la souris.

Les espèces réactives d'oxygène ayant une place centrale dans les dommages photo-induits et donc dans la photocancérogénèse, l'adjonction aux photoprotecteurs externes de molécules capables d'améliorer l'efficacité de la défense antioxydante endogène ou d'antioxydants paraît intéressante. Cependant, malgré

des résultats convaincants *in vitro* et quelques résultats encourageants *in vivo* chez la souris, l'intérêt chez l'homme reste à démontrer (Béani, 2001)[13.(6)].

En résumé :

- La protection requise pour les mélanomes n'est vraisemblablement pas de même nature que celle requise pour les carcinomes
- La part respective des UVA et des UVB n'est pas connue et résulte d'extrapolations de données obtenues chez l'animal. Elle dépend de la susceptibilité génétique et du type de cancer (carcinomes épidermoïdes, carcinomes basocellulaires, mélanomes). Le role des UVA au cours de la photocarcinogénèse est très probable mais il n'y a toujours pas d'étude expérimentale permettant d'établir chez l'homme un lien direct entre cancers cutanés et exposition aux UVA.
- La protection contre les mélanomes par les filtres solaires n'est pas démontrée.
- Les filtres pourraient prévenir chez l'homme la survenue des kératoses actiniques précancéreuses et des carcinomes épidermoïdes.
- Il n'y a pas actuellement de lien démontré entre l'utilisation des filtres et la survenue des mélanomes.

VI. CONCLUSIONS - RECOMMANDATIONS

Les avis et conclusions des experts du groupe de réflexion sur les produits de protection solaire de l'Afssaps conduisent à proposer des recommandations de plusieurs types : étiquetage, conditions d'utilisation, méthodologies de mesures des indices de protections, essais spécifiques de sécurité et de stabilité.

Les premières recommandations concernent les indices de protection, l'étiquetage et les conditions d'emploi des produits cosmétiques solaires.et sont rassemblées en annexe I du présent document.
Des protocoles d'études de stabilité et, le cas échéant, de déterminetion d'une période après ouverture ainsi que les essais spécifiques de sécurité des produits de protection solaire feront l'objet de recommandations ultérieures (Annexe II)

BIBLIOGRAPHIE

[1] **Stoebner-Delbarre, S. Thezenas, C. Kuntz, B. Guillot, H. Sancho-Garnier (2001). Connaissances, attitudes et comportements des adultes vis à vis de l'exposition solaire en France. . Dans : Rayonnement ultraviolet et peau. (F. Aubin & P. Humbert, Eds.) John Libbey Eurotext Ltd., 135-140.**

[2] **Dupuy A, Dunant A, Grob JJ with the RED (Réseau d'Epidémiologie en Dermatologie). A Randomized Controlled Trial testing the impact of high protection sunscreens on sun behavior. Arch Dermatol, 2005 , sous presseAutier-P, Int-J-Cancer., 61, 1995; 749-55.**

[3] **Bedane C. Eryhtème induit par les rayonnements UV(2001). Dans : Rayonnement ultraviolet et peau. (F. Aubin & P. Humbert, Eds.) John Libbey Eurotext Ltd., 64-68.**

[4] **Photoprotecteurs et Immuno suppression induite par les UV**

[4].1 Beissert S, Schwarz T. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. J Investig Dermatol Symp Proc, 4, 1999, 61-4.

[4].2 Berneburg M, Krutmann. J. Photoimmunology, DNA repair and photocarcinogenesis. J Photochem Photobiol B, 54, 2000, 87-93.

[4].3 Bestak R, Barnetson RSC, Nearn MR, Halliday GM. Sunscreen protection of contact hypersensitivity responses from chronic solar-stimulated ultraviolet irradiation correlates with the absorption spectrum of the sunscreen. J Invest Dermatol., 105, 1995, 345-51.

[4].4 Damian DL, Halliday GM, Barnetson RS. Broad-spectrum sunscreens provide greater protection against ultraviolet-radiation-induced suppression of contact hypersensitivity to a recall antigen in humans. J Invest Dermatol., 109, 1997, 146-51.

[4].5 Davenport V, Morris JF, Chu AC. Immunologic protection afforded by sunscreens in vitro. J Invest Dermatol., 108, 1997, 859-63.

[4].6 Dumay O, Karam A, Vian L, Moyal D, Hourseau C, Stoebner A, Peyron JL, Meynadier J, Cano JP, Meunier L.. Ultraviolet AI exposure of human skin results in Langerhans cell depletion and reduction of epidermal antigen-presenting cell function: partial protection by a broad-spectrum sunscreen. Br J Dermatol., 144, 2001, 1161-8.

[4].7 Fourtanier A, Gueniche A, Compan D, Walker SL, Young AR. Improved protection against solar-simulated radiation-induced immunosuppression by a sunscreen with enhanced ultraviolet A protection. J Invest Dermatol., 114, 2000, 620-7.

[4].8 Meunier L. Photoprotection and photo-immunosuppression in man. Eur J Dermatol., 8, 1998, 207-8.

[4].9 Meunier L. Ultraviolet light and dendritic cells. Eur J Dermatol., 9, 1999, 269-75.

[4].10 Meunier L. Mécanismes de la photoimmunosuppression: le rôle des cellules dendritiques. Ann Dermatol Venereol., 126, , 1999, 762-4.

[4].11 Meunier L, Bata-Csorgo Z, Cooper KD. In human dermis, ultraviolet radiation induces expansion of a CD36+ CD11b+ CD1- macrophage subset by infiltration and proliferation; CD1+ Langerhans-like dendritic antigen-presenting cells are concomitantly depleted. J Invest Dermatol., 105, 1995, 782-8.

[4].12 Meunier L, Raison-Peyron N, Meynadier J. Cancers cutanés et immunosuppression photo-induite. Rev Med Interne 19, 1998, 247-54.

[4].13 Meunier L, Gonzalez-Ramos A, Cooper KD : Heterogeneous populations of class II MHC+ cells in human dermal cell suspensions: identification of a small subset responsible for potent dermal antigen-presenting cell activity with features analogous to Langerhans cells. J Immunol, 151, 1993, 4067-4080.

[4].14 Moyal D. Immunosuppression induced by chronic ultraviolet irradiation in humans and its prevention by sunscreens. Eur J Dermatol., 8, 1998, 209-11.

[4].15 Moyal D, Fourtanier A. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from the suppression of the elicitation phase of delayed-type hypersensitivity response in humans. J Invest Dermatol., 117, 2001, 1186-92.
[4].16 Nghiem DX, Kaziml N, Clydesdale G, Ananthaswamy HN, Kripke ML, Ullrich SE. Ultraviolet A radiation suppresses an established immune response: implications for sunscreen design. J Invest Dermatol., 117, 2001, 1193-9.
[4].17 Ravanat JL, Douki T, Cadet J. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. J Photochem Photobiol., B 63, 2001, 88-102.
[4].18 Roberts LK, Beasley DG. Commercial sunscreen lotions prevent ultraviolet-radiation-induced immune suppression of contact hypersensitivity. J Invest Dermatol, 105, 1995, 339-44.
[4].19 Roberts LK, Beasley DG, Learn DB, Giddens LD, Beard J, Stanfield JW. Ultraviolet spectral energy differences affect the ability of sunscreen lotions to prevent ultraviolet-radiation-induced immunosuppression. Photochem Photobiol., 63, 1996, 874-4.
[4].20 Roberts LK, Beasley DG. Sunscreen lotions prevent ultraviolet radiation-induced suppression of antitumor immune responses. Int J Cancer, 71, 1997, 94-102.
[4].21 Serre I, Cano JP, Picot MC, Meynadier J, Meunier L. Immunosuppression induced by acute solar-simulated ultraviolet exposure in humans: prevention by a sunscreen with a sun protection factor of 15 and high UVA protection. J Am Acad Dermatol., 37, 1997, 187-94.
[4].22 Ullrich SE, Kim TH, Ananthaswamy HN, Kripke ML. Sunscreen effects on UV-induced immune suppression. J Investig Dermatol Symp Proc., 4, 1999, 65-9.
[4].23 Walker SL, Young AR. Sunscreens offer the same UVB protection factors for inflammation and immunosuppression in the mouse. J Invest Dermatol., 108, 1997, 133-8.
[4].24 Wolf P, Cox P, Yarosh DB, Kripke ML. Sunscreens and T4N5 liposomes differ in their ability to protect against ultraviolet-induced sunburn cell formation, alterations of dendritic epidermal cells, and local suppression of contact hypersensitivity. J Invest Dermatol., 104, 1995, 287-92.
[4].25 Wolf P, Donawho CK, Kripke ML. Analysis of the protective effect of different sunscreens on ultraviolet radiation-induced local and systemic suppression of contact hypersensitivity and inflammatory responses in mice. J Invest Dermatol., 100, 1993, 254-9.

[5] Photogénotoxicité

[5].1 Cadet J., Vigny P. The Photochemistry of Nucleic Acids. Dans : Bioorganic Photochemistry, Vol.1, (H. Morrison, Ed.) Wiley-Interscience, New-York, Chapter 1, 1990, pp. 1-272.
[5].2 Douki T., Court M., Sauvaigo S., Odin F., Cadet J. Rate of formation of the four main thymine dimeric photoproducts within far-UV irradiated isolated and cellular DNA. J. Biol. Chem., 275, 2000, 11678-11685.
[5].3 Douki T., Cadet J. Individual determination of the yield of the main UV-induced dimeric pyrimidine photoproducts in DNA suggests a high mutagenicity of CC photolesions. Biochemistry, 40, 2001, 2495-2501.
[5].4 Douki T., Cadet J. Effets des rayonnements UV sur l'ADN. Dans : Rayonnement ultraviolet et peau. (F. Aubin & P. Humbert, Eds.) John Libbey Eurotext Ltd., 2001, 9-16.
[5].5 Douki T., Reynaud-Angelin A., Cadet J., Sage E. Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions are the main DNA damage involved int the genotoxic effect of solar radiation. Biochemistry, 42, 2003, 9221-9226.
[5].6 Pouget J.-P., Douki T., Richard M.-J., Cadet J. DNA damage induced in cells by gamma and UVA radiations: calibrated comet assay with HPLC/GC-MS and HPLC-EC. Chem. Res. Toxicol, 13, 2000, 541-549.
[5].7 Ravanat J. L., Di Mascio P., Martinez G.R., Cadet J. Singlet oxygen induces oxidation of cellular DNA. J. Biol. Chem., 275, 2000, 40601-40604.

[6] Photocarcinogénèse cutanée

[6].1 Agar N. S. *, Halliday* G. M. †, Barnetson R. StC. *, Ananthaswamy H.N. ‡, Wheeler M., §,, Jones A. M. *. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: A role for UVA in human skin carcinogenesis. Communicated by Richard B. Setlow, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY, February 17, 2004 (received for review December 11, 2003) *Dermatology Research Unit, Melanoma and Skin Cancer Research Institute, Sydney Cancer Centre, Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney Sydney NSW 2006, Australia; ‡Department of Immunology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030; and §Millennium Institute, University of Sydney, Sydney NSW 2006, Australia
[6].2 De Laat A, Van der Leun JC, De Gruijld FR . Carcinogenesis induced by UVA (365-nm) radiation: the dose-time dependence of tumor formation in hairless mice. Carcinogenesis. May;18(5), 1997, 1013-20.

[7] Department of health, education and welfare, FDA, USA: Sunscreen drug products for over-the-counter human drugs; proposed safety, effective and labeling conditions. Federal register. 43/166, , 25 August 1978, 38206-38269.

[8] Department of health and human services, FDA, USA: Sunscreen drug products for over-the-counter human use; tentative final monograph; proposed rule. Federal Register. 58/90**, , 12 May 1993, 28194-28302.**

[9] COLIPA (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association), CTFA (Cosmetic, Toiletry & Fragrance Association of South Africa), JCIA (Japan Cosmetic Industry association) : International Sun protection factor (SPF) Test method. February 2003

[10] Méthodes de determination des indices de la protection anti-UVA.

[10].1 Baron ED., Fourtanier A, Compan D, Medaisko C, Cooper KD., Stevens SR. High Ultraviolet A Protection Affords Greater Immune Protection Confirming that Ultraviolet A Contributes to Photoimmunosuppression in Humans. Journal of Investigative Dermatology, 121: 4, 2003, 869-875.

[10].2 Bernerd F, Vioux C, Lejeune F, Asselineau D, The Sun protection (SPF) inadequately defines broad-spectrum photoprotection : demonstration using skin recontructed in vitro exposed to UVA, UVB or solar simulated radiation Eur J Dermatol., 13(3), 2003 May-Jun; 242-9.

[10].3 Burren R, Scaletta C, Frenk E, Panizzon RG, Applegate LA, Sunlight and carcinogenesis : expression of P53 and pyrimidine dimers in human skin following UVA1, UVA1+2 ans solar simulating radiation, Int. J. Cancer, 76, 1998, 201-206.

[10].4 Cole C, Sunscreen protection in the ultraviolet A region : how to measure effectiveness, Photodermatol Photoimmunol Photomed, Aug;17(2-10), 2001.

[10].5 Diffey BL, Robson J: A new substrate to measure sunscreen protection factors throughout the ultraviolet spectrum. J Soc Cosm Chem. 40, 1989, 127-133.

[10].6 Diffey BL, Robson J: The influence of pigmentation and illumination on the perception of erythema. Phodermatol Photoimmunol Photomed. 9, 1992, 45-47.

[10].7 Gasparro Francis P., Sunscreeens, skin photobiology and skin cancer : the need for the UVA protection and evaluation of efficacy, environmental health perspective volume 108, march 2000, supplement 1.

[10].8 Gil EM, Kim TH, UV-induced immune suppression and sunscreen, Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine, 16, issue 3, June 2000, 101.

[10].9 JCIA JAPAN Cosmetic Association standard Sun Protection Factor Test method & Japan Cosmetic Industry Association measurement standard for UVA protection efficacy. 1999.

[10].10 LIM et coll., American Academy of Dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens : summary and recommendations.J. Am. Acad. Dermatol., 44, 2001, 505-508

[10].11 Members of the DGK (German Society for Scientific and Applied Cosmetics) Task Force 'Sun Protection'., H. Gers-Barlag, E. Klette, R .Bimczok, C. Springob, P. Finkel, T. Rudolph, H.U. Gonzenbach, P.H. Schneider, D. Kockott, U. Heinrich, H. Tronnier, R. Bernklau, W. Johncock, R. Langner, H.J. Driller & H. Westenfelder, In vitro testing to assess the UVA protection performance of sun care products, International Journal of Cosmetic Science, Volume 23 Issue 1 - February 2001, 3.

[10].12 Moyal D, Chardon A, Kollias N, Determination of UVA Protection Factors Using the Persistent Pigment Darkening (PPD) as the End Point. (Part 1). Calibration of the Method, Photodermatol Photoimmunol Photomed, 16, 2000; 245-249

[10].13 Moyal D, Chardon A, Kollias N, UVA Protection Efficacy of Sunscreens Can Be Determined by the Persistent Pigment Darkening (PPD) Method. (Part 2), Photodermatol Photoimmunol Photomed., 16, 2000, 250-255.

[10].14 Routaboul C, Denis A, Vinche A, Immediate pigment darkening : description, kinetic and biological function, European Journal of Dermatology, Vol.9, issue 2. March 1999, Bioderma

[10].15 Sayre RM, Agin PP: Comparison of human sun protection factors to predicted protection factors using different lamp spectra. J Soc Cosm Chem. 35, 1984, 439-445.

[10].16 Seite S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fourtanier A. Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. Photodermatol Photoimmunol Photomed. Feb;16(1), 2000, 3-9Life Sciences, L'OREAL Advanced Research Laboratories, Centre de Recherche Charles Zviak, Clichy, France

[10].17 Skov L, Villadsen L, Ersboll BK, Simon JC, Barker JN, Baadsgaard O, Long-wave UVA offers partial against UVB-induced immune suppression in human skin, APMIS, 108(12), 2000 ; 825-30

[10].18 Standards Australia, Standards New Zealand. Sunscreen products evaluation and classification. 1998: AZ/NZS 2604

[11] Méthodes d'évaluation de la photogénotoxicité

[11].1 Ananthaswamy et coll. Inhibition of UV-induced p53 mutations by sunscreens: implications for skin cancer prevention. J Investig Dermatol Symp Proc. Review. Aug;3 (1), 1998, 52-6.

[11].2 Beani J.C. Photoprotecteurs externes et cancers cutanés Ann. Dermatol. Vénéréol., 23, 10, 1996, 666-674.

[11].3 Naylor et coll. Erythema, skin cancer risk and sunscreeen. Arch Dermatol., Vol 133, n°3, 1997.

[12] Photoprotecteurs et prévention du vieillissement cutané

[12].1 Fourtanier A, Labat-Robert J, Kern P, Berrebi C, Gracia AM, Boyer B. In vivo evaluation of photoprotection against chronic ultraviolet-A irradiation by a new sunscreen Mexoryl SX. Photochem Photobiol., Apr;55(4), 1992 549-60.

[12].2 Séité S, Moyal D, Richard S, de Rigal J, Lévêque JL, Hourseau C, Fourtanier A: Mexoryl SX A broad spectrum UVA filter protects human skin from the effects of repeated suberythemal doses of UVA J Photochem Photobiol. B:Biol., 44, 1998, 69-76.

[12].3 Séité S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, Montastier C, Fourtanier A, Lapiere C, Nusgens B. A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed., Aug;16 (4), 2000, 147-55.

[13] Intérêt des produits contenant des filtres UV dans la prévention de carcinomes liés à l'exposition solaire (J.C. BEANI) (PV N°5 du groupe de reflexion sur les produits de protection solaire du jeudi 17 juillet 2003).

[13].1 Ananthaswamy N.A., Loughlin S.M., Cox P., Evans R.L., Ullrich S.E., Kripke M.L. Sunlight and skin cancer : inhibition of p53 mutations in UV-irradiated mouse skin by sunscreens Nature Medicine, 3, 5, 1997, 510-514.

[13].2 Autier P, Doré JF, Cattaruzza MS, Renard F, Luther H, Gentiloni-Silverj F, Zantedeschi E, Mezzetti M, Monjaud I, Andry M, Osborn JF, Grivegnee AR. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. Sunscreen use, wearing clothes, and number of nevi in 6- to 7-year-old European children. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1873-80.

[13].3 Autier P., Dore J.F., Reis A.C., Grivegnee A., Ollivaud L., Truchetet F. et coll Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters Br. J. Cancer., 83, 2000, 1243-1248.

[13].4 Beani J.C. Photoprotecteurs externes et cancers cutanés Ann. Dermatol. Vénéréol., 23, 10, 1996, 666-674.

[13].5 Beani J.C. Les dangers des photoprotecteurs externes Le Concours Médical, 23, 118, 1996, 1804-1808.

[13].6 Beani J.C. L'amélioration de la défense antioxydante endogène : une piste pour la prévention des cancers cutanés Bull. Acad. Natle. Med., 185, 2001, 1507-1527.

[13].7 Bech-Thomsen N., Wulf H.C. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 9, 1992-93, 242-244.

[13].8 Bech-Thomsen N., Poulsen T., Christensen F.G., Lundgren K., Wulf H.C. Near-visible-UV radiation delays UVB tumorigenesis J. Photochem. Photobiol. B:biol., 22, 1994 , 119-123.

[13].9 Berne B., Ponten J., Ponten F. Decreased p53 expression in chronically sun-exposed human skin after topical photoprotection Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 14, 1998, 148-153.

[13].10 Bestak R., Barnetson R.S., Nean M.R., Halliday G.M. Sunscreen protection of contact hypersensitivity responses from chronic solar-simulated ultraviolet irradiation correlates with the absorption spectrum J. Invest. Dermatol., 105, 1995, 345-351.

[13].11 Cayrol C., Sarraute J., Tarroux R., Redoules D., Charveron M., Gall Y. A mineral sunscreen affords genomic protection against ultraviolet (UV) B and UVA radiation: in vitro and in situ assays Br. J. Dermatol. 141, 1999, 250-258.

[13].12 De Laat A, Van der Leun JC, De Gruijld FR . Carcinogenesis induced by UVA (365-nm) radiation: the dose-time dependence of tumor formation in hairless mice. Carcinogenesis. May;18(5), 1997, 1013-20.

[13].13 Foley P., Nixon R., Marks R., Frowen K., Thompson S. The frequency of reactions to sunscreens: results of a longitudinal population based study on the regular use of sunscreens in Australia Br. J. Dermatol., 128, 1993, 512-518.

[13].14 Fourtanier A. Mexoryl®SX protects against solar-simulated UVR-induced photocarcinogenesis in mice Photochem. Photobiol., 64, 4, 1996, 688-693.

[13].15 Gallagher R.P., Hill G.B., Bajdik C.D., Fincham S., Coldman A.J., Mc Lean D.I. et coll. Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of non melanocytic skin cancer : Basal cell carcinoma Arch. Dermatol., 131, 1995, 157-163.

[13].16 Gallagher R.P., Rivers J.K., Lee T.K., Bajdik C.D., Mc Lean D.I., Coldman A.J. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nev i in white children: A randomized controlled trial JAMA 14, 283, 2000, 2955-2960.
[13].17 Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prev ention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. Lancet 1999 Aug 28;354(9180):723-729. Erratum in: Lancet , Sep 18;354(9183), 1999, 1038.
[13].18 Hay den J.C., Robert M.S., Benson H.A. Systemic absorption of sunscreen after topical application Lancet, 350, 1997, 863-864.
[13].19 Krekels G., Voorter C., Kuik F., Verhaegh M., Ramaekeers F., Neumann M. DNA-protection by sunscreens : p53-immunostaining Eur. J. Dermatol., 4, 7, 1997, 259-262
[13].20 Leccia M.T., Richard M.J., Joanny-Crisci F., Beani J.C. UV-A1 cytotoxicity and antioxidant defence in keratinocytes and fibroblasts Eur. J. Dermatol., 8, 1998, 478-482
[13].21 Ley R.D., Fourtanier A. Sunscreen protection against UV radiation induced py rimidine dimers in mouse epidermal DNA Photochem. Photobiol. 1997 ; 65 : 1007-1011.
[13].22 Marks R. Summer in Australia: skin cancer and the great SPF debate Arch. Dermatol., 131, 1995, 462-464.
[13].23 Matsuoka L.U., Ide L., Wortsman J., Mac Laughlin J., Holick M.F. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis J. Clin. Endocrinol. Metab., 641987, 1165-1168.
[13].24 Menezes S., Coulomb B., Lebreton C., Dubertret L. Non-coherent near infrared radiation protects normal human dermal fibroblasts from solar ultraviolet toxicity J. Inv est. Dermatol., 111, 1998, 629-633.
[13].25 Phillips T.J., Bhawan J., Yaar M., Bello Y., Lopiccolo D., Nash J.F. Effect of daily v ersus intermittent sunscreen application on solar simulated UV radiation-induced skin response in humans J. Am. Acad. Dermatol., 2000, 610-618
[13].26 Reev e V.E., Bosnic M., Nishimura N. Interferon-gamma is involv ed in photoimmunoprotection by UVA (320-400 nm) radiation in mice J. Invest. Dermatol., 112, 1999, 945-950.
[13].27 Schlumf M., Cotton B., Conscience M., Haller V., Steinmann B., Lichtensteiger W. In v itro and in v iv o estrogenicity of UV screens Env iron. Health Perspect., 190, 2001, 239-244
[13].28 Seite S., Moy al D., Verdier M.P., Hourseau C., Fourtanier A. Accumulated p53 protein and UVA protection lev el of sunscreens Photodermatol. Photoimmunol.Photomed., 16, 2000, 3-9
[13].29 Tan M.H., Commens C.A., Burnet L., Snitch P.J. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens Australas J. Dermatol., 37(4), 1996, 185-87.
[13].30 Van der Molen R.G., Hurks H.M., Out-Luiting C., Spies F., v an't Noordende J.M., Koerten H.K., Mommaas A.M. Efficacy of micronized titanium dioxide-containing compounds in protection against UVB-induced immunosuppression in humans in v ivo J. Photochem. Photobiol. B:biol., 44, 1998, 143-150.
[13].31 Wulf H.C., Stender I.M., Lock-Andersen J. Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., 13, 1997 ; 129-132.

[14] Efficacité des photoprotecteurs vis à vis des mélanomes (Mme le Dr. Sylvie Bastuji-Garin, MD, PhD)

[14].1 Autier P, Doré JF, Schifflers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelmel KF, Gefeller O, Liabeuf A, Lejeune F, Lienard D, et coll. Melanoma and use of sunscreens: an EORTC case-control study in Germany, Belgium and France. The EORTC Melanoma Cooperativ e Group. Int J Cancer. 1995;61:749-55.
[14].2 Autier P, Doré JF, Négrier S, Liénard D, Panizzon R, Lejeune FJ, Guggisberg D, Eggermont AMM. European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. Sunscreen Use and Duration of Sun Exposure: a Double-Blind, Randomized Trial. J Natl Cancer Inst; 1999; 91: 1304-1309
[14].3 Autier P, Doré JF, Reis AC, Griv egnee A, Ollivaud L, Truchetet F, Chamoun E, Rotmensz N, Sev eri G, Cesarini JP. Sunscreen use and intentional exposure to ultrav iolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. Br J Cancer. 2000; 83:1243-8.
[14].4 Azurdia RM, Pagliaro JA, Diffey BL, Rhodes LE. Sunscreen application by photosensitiv e patients is inadequate for protection. Br J Dermatol. 1999;140:255-8.
[14].5 Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CS, Sperhacke CL, Dzekaniak KS, Gleisner AL Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. Int J Dermatol. 2002;41:557-62.
[14].6 Beitner H, Norell SE, Ringborg U, Wennersten G, Mattson B. Malignant melanoma: aetiological importance of indiv idual pigmentation and sun exposure. Br J Dermatol. 1990;122:43-51.
[14].7 Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitativ e rev iew. Ann Intern Med. 2003, dec 16;139(12), 966-78.

[14].8 Dupuy A, Dunant A, Grob JJ with the RED (Réseau d'Epidémiologie en Dermatologie). A Randomized Controlled Trial testing the impact of high protection sunscreens on sun behavior. Arch Dermatol, 2005 , sous presse.
[14].9 Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, Voorhees JJ. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. Nature. 1996;379:335-9.
[14].10 Graham S, Marshall J, Haughey B, Stoll H, Zielezny M, Brasure J, West D. An inquiry into the epidemiology of melanoma. Am J Epidemiol. 1985;122:606-19.
[14].11 Herzfeld PM, Fitzgerald EF, Hwang SA, Stark A. A case-control study of malignant melanoma of the trunk among white males in upstate New York. Cancer Detect Prev. 1993;17:601-8.
[14].12 Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. Am J Epidemiol. 1995;141:923-33.
[14].13 Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. J Natl Cancer Inst. 1986;76:403-14.
[14].14 Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanom: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. Am J Public Health 2002 Jul;92(7):1173-7. Comment in: Am J public Health., Jan;93(1), 2003,11-2; author reply 12
[14].15 Klepp O, Magnus K. Some environmental and bodily characteristics of melanoma patients. A case-control study. Int J Cancer. 1979;23:482-6.
[14].16 Naldi L, Gallus S, Imberti GL, Cainelli T, Negri E, La Vecchia C. Sunscreens and cutaneous malignant melanoma: an Italian case-control study. Int J Cancer. 2000;86:879-82.
[14].17 Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. Int J Cancer. 1988;42:319-24.
[14].18 Pincus MW, Rollings PK, Craft AB, Green A. Sunscreen use on Queensland beaches. Australas J Dermatol. 1991;32:21-5.
[14].19 Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. Cancer Causes Control. 1996;7:275-83.
[14].20 Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? Melanoma Res. 1995;5:59-65.
[14].21 Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. Int J Cancer. 2000;87:145-50.
[14].22 Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. Melanoma Res. 1998;8:370-378.
[14].23 Youl P, Aitken J, Hayward N, Hogg D, Liu L, Lassam N, Martin N, Green A. Melanoma in adolescents: a case-control study of risk factors in Queensland, Australia. Int J Cancer. 2002;98:92-8.

[15] **The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (COLIPA).Recommandations n°11 ; Juin 2002 - 02/068-AF.**